Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Würzburg.
(Vorstand: Professor Dr. Fr. v. Bruchhausen).

Versuche zur Synthese von d,l-Asarinin

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

am 3. Juni 1938

vorgelegt von

Hermann Gerhard

aus Holzminden

Würzburg 1938.

Druckerei und Verlag wissenschaftlicher Werke Konrad Triltsch,
Würzburg-Aumühle

Berichterstatter:

Professor Dr. Fr. v. Bruchhausen.

Professor Dr. G. Fischer.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

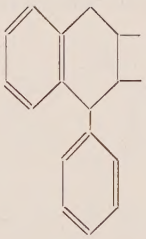
Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549803_0051

In chinesischer Haselwurz fand Huang Minlon[1]) 1936 im hiesigen Institut einen Neutralstoff der Summenformel $C_{20}H_{18}O_6$. Zu gleicher Zeit entdeckten T. Kaku, N. Kutani und J. Takahashi[2]) die gleiche Verbindung in koreanischer Haselwurz und benannten sie l-Asarinin. Die Untersuchungen der Forscher zeigten, daß hier ein Körper vorliegt, der nach R. Haworth[3]) zu den Lignanen gerechnet wird. Der Name Lignane ist gewählt, um die Beziehung zu ihrem ersten Auffinden im Holz und Überwallungsharz von Koniferen anzudeuten. Ihr Auftreten ist aber nicht auf diese Pflanzenklasse beschränkt; man hat Vertreter aus Holz, Wurzeln, Samen, Öl und Harz der verschiedensten Familien des Pflanzenreichs isoliert. Die Lignane sind charakterisiert durch das Kohlenstoffgerüst des Diphenylbutans (1), das in einigen Fällen zur 1-Phenyl-Naphthalinform (2) geändert ist.

1



2

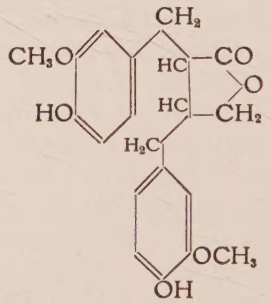
In den aromatischen Kernen sind verschiedene Substituenten wie OH, OCH_3, O_2CH_2 beobachtet; im zentralen Teil des Moleküls sind dagegen bedeutendere Unterschiede vorhanden.

Die deutsche Literatur bietet wenig Veröffentlichungen dieses Gebietes. Zum Verständnis der vorliegenden Arbeit erscheint es angebracht, die bisher eingeschrittenen Wege zur Konstitutionsermittlung und zur Synthese der wichtigsten Vertreter kurz zusammenzustellen.

Im Matairesinol, Arctigenin und Hinokinin liegen 3 nahe verwandte Laktone dieser Verbindungsklasse vor. Das Harz von Podo-

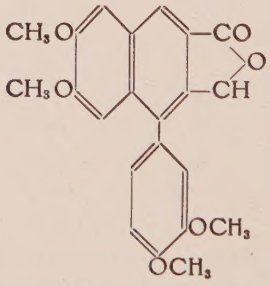
[1]) B. 70, 951 (1937). Untersuchung von chinesischem Asarum.
[2]) C. 1936, II, 2925.
[3]) R. D. Haworth, Anual Report of Progress of Chemistry 1936, p. 266.

carpus spicatus (Matai) ist reich an l-Matairesinol. Es wurde von Easterfield und Bee [4]) 1910 daraus isoliert und charakterisiert. Sie vermuteten die Molekularformel $C_{19}H_{20}O_6$. Durch eine spätere Arbeit von Haworth [4]) wurde die Formel berichtigt als $C_{20}H_{22}O_6$ und folgende Konstitution aufgestellt:

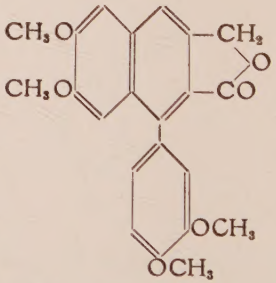


3.

Der Dimethyläther gibt mit Kaliumpermanganat über 50% der Theorie Veratrumsäure, er enthält also 2 Veratrylradikale; bei der Behandlung mit Bleitetraacetat erfolgt Dehydrierung unter Ringschluß zum Naphthalinderivat; es entstehen zwei isomere Laktone. (4. u. 5).



4.



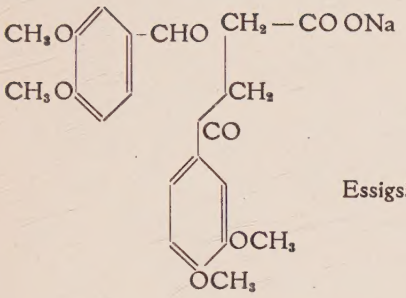
5.

Die Identifizierung dieser Laktone, die aus anderen Naturprodukten gleichfalls erhalten waren, auf synthetischem Wege verdient besonderes Interesse; sie gelang Haworth und Mitarbeitern [5]) auf 2 verschiedenen Wegen, wodurch eine Bestätigung der oben aufgestellten Konstitution erbracht ist.

---

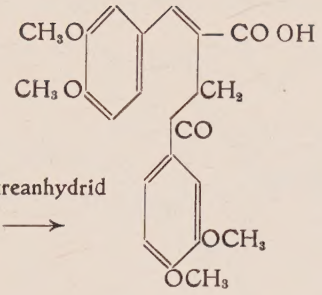
[4]) C. 1910, II, 313. C. 1935, II, 1379.
[5]) C. 1936, I. 2569.

I.



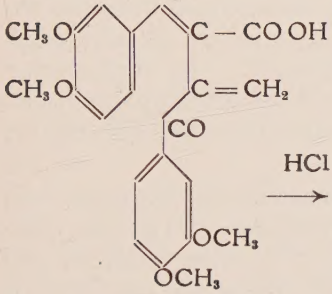
6.

Essigsäureanhydrid



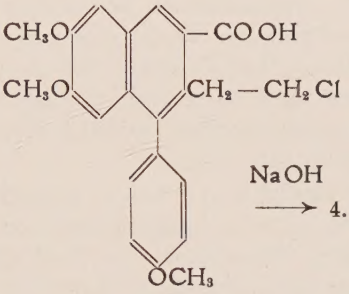
7.

CH_2O



8.

HCl



9.

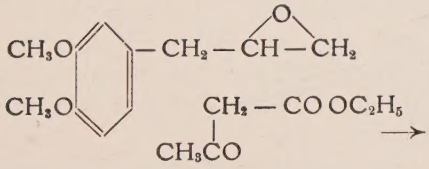
NaOH

4.

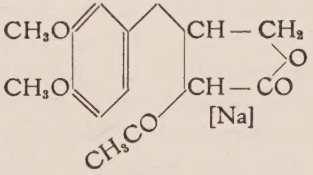
Lakton

4.

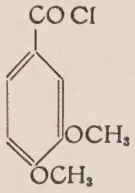
II.

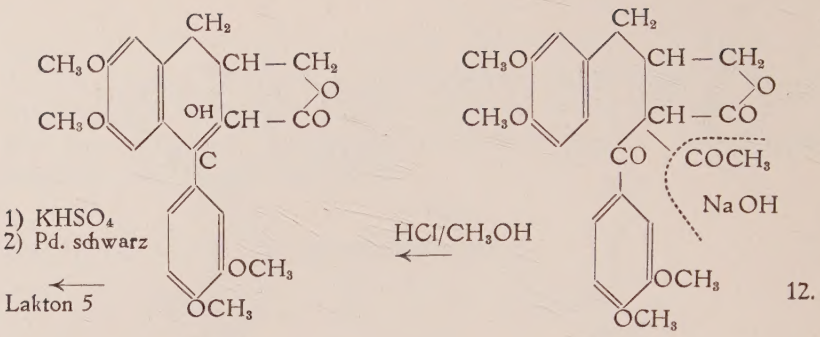


10.



11.





12.

Nach der ersten Methode wurde Dimethoxy-Benzoylpropionsäure mit dem entsprechenden Benzaldehyd zur Benzoyl-α-Benzalpropionsäure kondensiert. Diese läßt sich mit Formaldehyd in alkalischer Lösung zur Methylenpropionsäure (8) umsetzen. Mit alkoholischer Salzsäure wird unter Zyklisierung die 2-Chlormethylnaphthalincarbonsäure (9) erhalten, woraus durch Kochen mit 10% iger NaOH das Lakton (4) resultiert.

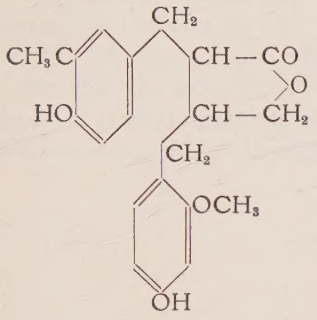
Der zweite Weg [6]) wurde ermöglicht durch die Kondensation von Eugenoloxyd mit Acetessigester zum Butyrolakton (11). Das reaktionsfähige Wasserstoffatom ließ sich durch Natrium ersetzen und mit Benzoylchlorid zu 12 umsetzen. Nach Abspaltung der Acetylgruppe bewirkte alkoholische Salzsäure Ringschluß zum Naphthalin; durch Erhitzen mit Kaliumbisulfat wurde in 1,2-Stellung Wasser abgespalten und durch anschließende Behandlung mit Pd-schwarz Dehydrierung zu Lakton 5 erreicht.

l-Arctigenin ist das Aglukon des Glukosides Arctinin, das 1929 aus den Samen von Arctium Lappa von japanischen Forschern [7]) [8]) gewonnen wurde. Es enthält eine phenolische und 3 Methoxygruppen; bei der Methylierung gibt es l-Matairesinoldimethyläther, muß also dessen Monomethyläther sein. (13).

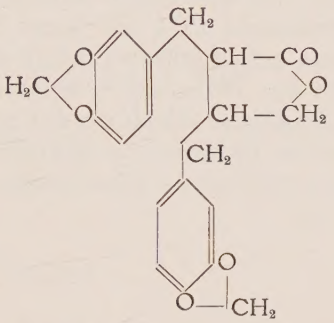
Aus dem Harz des Holzes der japanischen Zypresse Chamecyparis obtusa wurde von Joshiki und Ishiguro [9]) l-Hinokinin isoliert. Es stellt das Methylendioxy-analoge von Matairesinol dar. Die Konstitution (14) ist bewiesen durch Überführung von l-Hinokinin in l-Matairesinoldimethyläther mittels alkalischer Hydrolyse der Me-

[6]) C. 1937. ,I 104.
[7]) Shinoda u. Kawagoye, C. 1929, II. 1546.
[8]) R. D. Haworth und W. Kelly, C. 1937, I, 107.
[9]) G. 1933, I. 3202. — C. 1935, II. 3663.

thylendioxygruppen und nachfolgender Methylierung[10]). Die Synthese von dl-Hinokinin glückte dann Haworth nach den bereits beschriebenen Wegen.

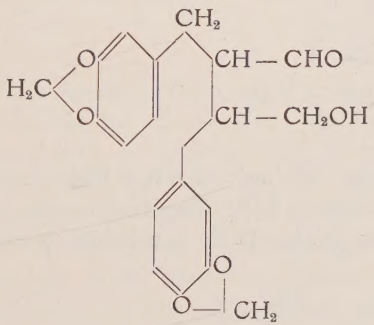


13.



14.

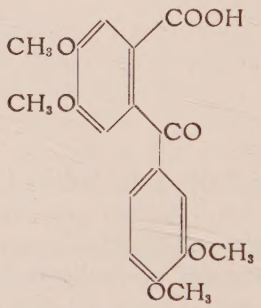
Der erste Stoff dieser Reihe mit Aldehydfunktion ist das Kubebin. Es befindet sich in den Früchten von Piper cubeba. Mameli[11]) schrieb ihm die Summenformel $C_{20}H_{20}O_6$ zu; er zeigte[12]), daß sich Kubebin mit Alkalihypobromit zu Kubebinolid oxydieren läßt, das mit Hinokinin identisch ist. Damit ist das Kohlenstoffgerüst des Kubebins als 1,4-Diphenylbutanderivat sichergestellt; aber über die Natur der Sauerstoffatome herrschte noch Unklarheit. Zerewitinoffbestimmung ergab das Vorhandensein einer Hydroxylgruppe, die Isolierung eines Semicarbazons bewies das Vorhandensein einer Carbonylgruppe. Ishiguro[13]) stellte dann Formel 15 auf, die mit allen Eigenschaften des Kubebins harmoniert:



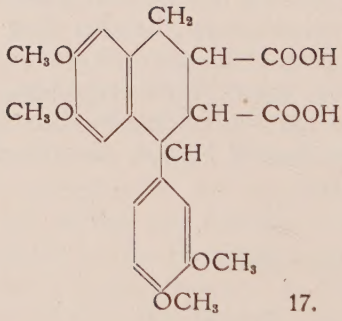
15.

[10]) S. Keimatsu u. T. Ishiguro, C. 1936, II, 1743.
[11]) C. 1908, Ia, 385.
[12]) C. 1936, I, 3698.
[13]) C. 1936, II, 2926.

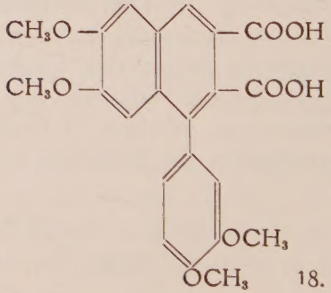
Mit dem Namen Konidendrin wurde von Erdtmann[14]) die Substanz bezeichnet, die schon lange als Sulfitlaugelakton bekannt ist. Dieses wurde 1892 von Lindsay und Tollens[15]) aus ätherischem Extrakt von Sulfitlauge isoliert. Emde[16]) hat bewiesen, daß das von Kawamurra 1931 aus Tsuga Sieboldii, der japanischen Schierlingstanne, aufgefundene Tsuga-Resinol mit dem Sulfitlaugenlakton identisch ist. Holmberg[17]) ermittelte die Bruttoformel des Laktons zu $C_{20}H_{20}O_6$; er erhielt durch Oxydation des Dimethyläthers 2 Säuren, die von Erdtmann[18]) identifiziert wurden als 6-Veratroylveratrumsäure (16) und als Dicarbonsäure 17.



16.



17.

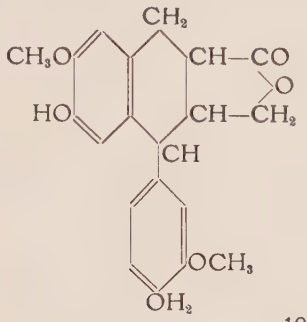


18.

Mit Bleitetraacetat ließ sich 17 unter Dehydrierung in ein aromatisches Naphthalinderivat (18) überführen, das mit einem synthetischen Produkt von Haworth[19]) verglichen werden konnte. Damit

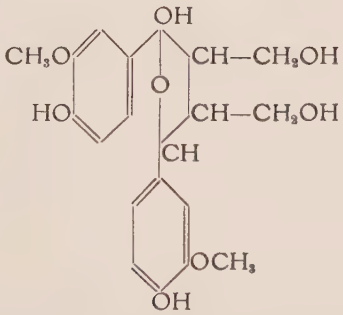
14) A. 516, 162.
15) A. 267, 353.
16) Helv. chim. act. 1935, 344.
17) B. 1921, 54, 2389.
18) A. 513, 229.
19) C. 1935, II, 1380.

war das Kohlenstoffgerüst bewiesen. Die Anordnung der Laktongruppe wurde dann durch Dehydrierung des Dimethyläthers zu dem schon mehrfach erwähnten Lakton sichergestellt. So trifft für das Konidendrin folgende Struktur zu:



19.

Für l-Olivil, das im Harz des Olivenbaumes vorkommt, ist von Vanzetti [20]) Formel 20 aufgestellt:

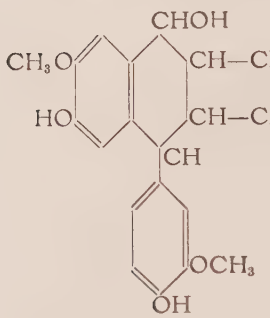


20.

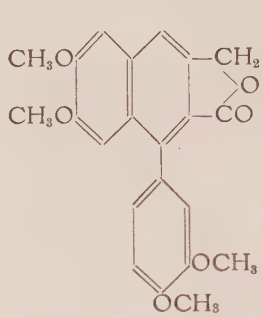
Im zentralen Teil des Moleküls sind 2 primäre Alkoholgruppen vorhanden, ferner ist ein Sauerstoffatom ätherartig gebunden. Das Olivil läßt sich daher auch als substituiertes Tetrahydrofuranderivat auffassen. Die phenolischen Gruppen können mono- oder dialkyliert werden; aus der Identität der Methyl-Äthyl- und der Äthyl-Methyl-Äther läßt sich der Schluß ziehen, daß eine symmetrische Achse im Molekül vorhanden sein muß. Durch verdünnte Säuren wird Olivil zu Iso-Olivil isomerisiert: es tritt Ringschluß zum 1-Phenyl-Naphthalin-derivat ein — (21). Das Sauerstoffatom des Furanringes findet sich als alkoholische Gruppe in 4-Stellung am Tetrahydro-

[20]) C. 1929, II, 1309. C. 1934, II, 3628.

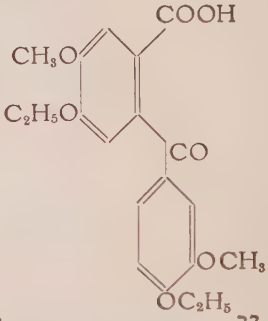
naphthalinkern. Vom Iso-Olivil wurden erfolgreich Abbaureaktionen vorgenommen. Dreyfuß [21]) erhielt durch Chromsäureoxydation des Dimethyläthers ein Phthalid (22), das sich mit dem von Haworth synthetisierten Produkt identisch erwies. Die Lage der phenolischen Gruppen ist bewiesen durch Oxydation des Diäthylesters zur Ketosäure (23), die ebenfalls synthetisch zugänglich war. [22])



21.



22.



23.

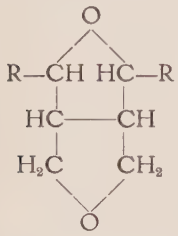
Es sind nun vier nahe verwandte Naturstoffe zu besprechen, deren mittlerer Molekülteil aus zwei verschmolzenen hydroaromatischen Furanringen besteht. Hierher gehören Eudesmin, Pinoresinol, ferner Sesamin und Asarinin. Eudesmin wurde von Maiden und Smith im Jahre 1895 aus dem Kino australischer Eukalyptusarten isoliert. Durch Robinson und Smith erfolgte dann später die nähere Charakterisierung. Sie stellten die Summenformel als $C_{22}H_{26}O_6$ auf und zeigten, daß 4 Methoxylgruppen darin enthalten sind. Mit heißer Salpetersäure erhält man über 70% der Theorie 4-5-Dinitroveratrol, es müssen also 2-Veratrolreste im Molekül vorhanden sein. Die beiden Sauerstoffatome im Mittelteil müssen ätherartig gebunden sein, da weder Carbonylreagentien ansprachen, noch der Nachweis von Hydroxylgruppen zu erbringen war. Wesentlich gefördert wurde die Aufklärung dieses Körpers, als Erdtmann [23]) zeigte, daß d-Pinoresinol, isoliert von Bamberger aus dem Überwallungsharz von Pinus nigra und Picea abies, einen Dimethyläther ergibt, der der optische Antipode von l-Eudesmin ist. Es ließ sich an der U. V.-Absorption der beiden Stoffe feststellen; ferner konnten aus den entsprechenden Dibrom- und Dinitroderivaten Racemate dargestellt werden.

Aus der glatten Bildung von 4-subtituierten Veratrolderivaten wurde ferner gefolgert, daß die beiden ätherartigen Sauerstoffatome

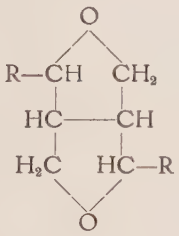
[21]) C. 1936, II, 310.
[22]) B. L. Vanzetti u. P. Dreyfuß. C. 1934, II, 3628.
[23]) A. 516, 162.

an den Kohlenstoffatomen sich befinden müssen, die an den aromatischen Kernen verankert sind. Folgende Formen wurden zur Diskussion gestellt:

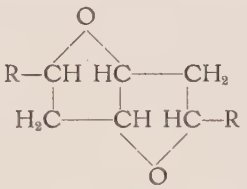
R = 3,4-Dimethoxyphenyl.



24.



25.



26.

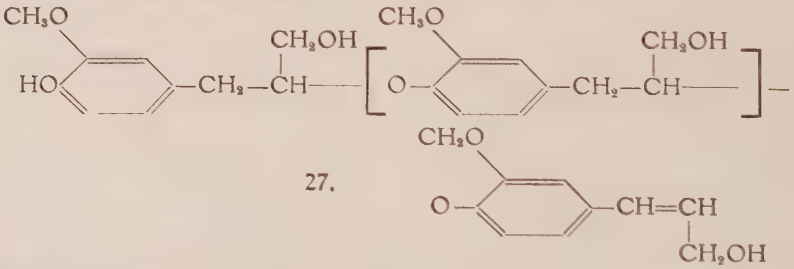
Das Sesamin wurde aus dem unverseifbaren Anteil des Sesamöles von Tocher [24]) entdeckt und benannt. Um die weitere Aufklärung waren viele Forscher bemüht. Erst durch die Arbeiten von Bertram, Steur und Watermann [24]) und besonders Boesecken und Cohn [25]) konnte die Konstitutionsermittlung zu einem gewissen Abschluß gebracht werden. Wir sahen, daß die Chemie des Eudesmins durch die Auffindung eines optischen Antipoden, des Pinoresinol-dimethyläthers, neu belebt wurde. Das Gleiche trifft für das d-Sesamin zu, für das als optischer Antipode l-Asarinin erkannt wurde. Mit Ausnahme der entgegengesetzten Drehung sind sämtliche physikalischen und chemischen Eigenschaften dieser beiden Stoffe gleich.

Zur Frage der Konstitution erscheint eine kurze Betrachtung über das Bauprinzip der besprochenen Naturstoffe wichtig. Die großartige Aufklärung der Polyterpene wurde durch Aufstellung der Isoprenhypothese wesentlich gefördert. Der folgerichtige aber vorsichtige Brauch dieser Annahme, daß das Bauelement der Terpene aus der verzweigten Kette des Isopentans bestünde, war von unschätzbarem Wert für die vorläufige Aufstellung von Konstitutionsformeln, die sich später oft als richtig erweisen sollten. Auch für andere Naturstoffe hat man ein einheitliches Gefüge feststellen können. So sei besonders an die theoretischen Erörterungen Robinsons [26]) erinnert, die sich auf die Chemie der Alkaloide und der Pflanzenfarbstoffe beziehen; diese führten zu der Annahme, daß die Naturstoffe der C_6-Reihe aus Hexosen entstanden sind, die Naturstoffe der C_9-Reihe sich von Kondensationsprodukten der Hexosen mit Triosen ableiten und

[24]) Biochem. Ztschr. 197, 1, 1928. Tocher, Chem. Ztg. 17 [1893].
[25]) Biochem. Ztschr. 201, 454, 1928.
[26]) C. 1929, I, 1113.

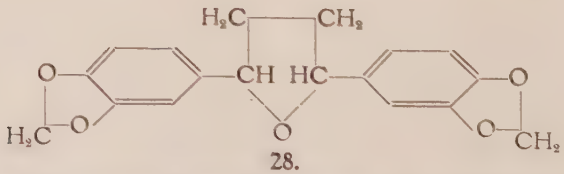
und die zur C_{15}-Gruppe gehörenden Stoffe, wie die Flavane, Flavanole, Anthocyanidine durch Kondensation von 2 Mol einer Hexose und 1 Mol einer Triose entstanden gedacht werden können.

Bei der Betrachtung der angeführten Lignane ist es augenscheinlich, daß für die Entstehung dieser Naturstoffe die C_6C_3-einheit ebenfalls ausschlaggebend ist. Als Bausteine nehmen wir Propanbenzolderivate an; es wäre vor allem an Safrol und Eugenol zu denken, die sich in vielen ätherischen Ölen befinden, ferner an die bekannten Säuren, Zimtsäure, Ferula- und Kaffeesäure, die als Begleiter verschiedener Harze auftreten. Nicht zuletzt sei der Koniferylalkohol genannt, der sich im Kambiumsaft der Koniferen befindet; er hat heute zur Frage der Ligninstruktur besondere Bedeutung gewonnen. Die Verknüpfung von je 2 der angeführten Derivate zu einem dimeren Gebilde ist stets am β-Atom der Dreierkette verwirklicht. Dieses Bauprinzip scheint für alle bisher untersuchten Naturkörper dieser Reihe zuzutreffen. Es sei hier erwähnt, daß unter diesem phytochemischen Gesichtspunkt auch ein Beitrag zur Ligninformel gegeben ist[27]): Das aus Coniferin durch Kochen mit verdünnter Schwefelsäure erhaltene ligninähnliche Produkt, der polymere Koniferylalkohol, wäre in seinem chemischen Verhalten verständlich, wenn eine β-Verknüpfung stattgefunden hätte.



27.

Für das Sesamin wurde die erste Konstitution von Bertram[28]) aufgestellt:

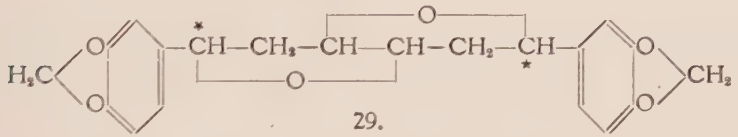


28.

Es wurden 2-Methylen-dioxy-phenylreste im Molekül erkannt, die durch einen Tetrahydrofurankern verbunden sein sollen. Durch

[27]) l. c. 3.; A. 518, 62.
[28]) l. c. 24.

Kochen mit Acetylchlorid ließ sich der mittlere Ring sprengen unter Einführung einer Chlor- und Acetylgruppe; das darauf verseifte Produkt gab die Reaktion nach Chancel [29]) auf sekundäre Alkohole. Bertram und Mitarbeiter glaubten sich daher zur Annahme berechtigt, daß die aromatischen Kerne an den α-α-Stellen des Hydrofuranringes gebunden sein müssen. Das von diesen Autoren angenommene Molekulargewicht von 312, entsprechend $C_{18}H_{16}O_5$ wurde von Boeseken und Cohn [30]) als $C_{20}H_{18}O_6$ richtiggestellt. Unter Berücksichtigung dieser Summenformel wurde nun für d-Sesamin Formel 29 vorgeschlagen.



29.

Bei der Einwirkung von alkoholischer Salzsäure auf d-Sesamin beobachteten Bertram und Mitarbeiter die Entstehung eines stärker rechtsdrehenden Körpers, den sie Iso-Sesamin benannten. Die gleichen Eigenschaften wie das Iso-Sesamin hat das l-Asarinin, mit Ausnahme der entgegengesetzten gleichgroßen Drehung. Es ist dessen optischer Antipode und sei nun d-Asarinin genannt. Beide liessen sich zum inaktiven d-l-Asarinin razemisieren. Es lag nun nach Aufklärung dieser Formen nahe, aus dem natürlichen l-Asarinin den optischen Antipoden des d-Sesamins zu erhalten. Salzsäureeinwirkung erbrachte in der Tat den erwarteten Körper; die optische Aktivität war gesunken und zeigte den gleichen entgegengesetzten Wert (— 68,9) des d-Sesamins. Die Darstellung eines Racemates d-l-Sesamin war daraus möglich.

Boeseken und Cohn, die diesen Zusammenhang 1928 noch nicht erkennen konnten, suchten eine Erklärung für die unter dem Einfluß von Salzsäure aufgetretene Isomerie-erscheinung zur Festigung ihrer aufgestellten Konstitutionsformel. Danach müsse die Änderung der optischen Aktivität unter Beibehaltung der gleichen Summenformel als eine Art Walden'sche Umlagerung aufgefaßt werden. Diese Annahme wäre erklärlich, wenn die beiden Phenylreste durch zwei kondensierte Tetrahydro-furanringe verkettet sind. Die Umlagerung würde wahrscheinlich an den mit einem Stern vermerkten Atomen eintreten.

---

[29]) C. r. 100, 604. 1885.
[30]) l. c. 25.

Aus den angestellten phylogenetischen Erwägungen dürfte eine solche Formel mit dem bisher beobachteten Bauprinzip der Natur nicht vereinbar sein. Wir sahen, daß eine Verknüpfung der Allylgruppe stets am β-Atom beobachtet wird, während hier eine solche am endständigen Kohlenstoffatom der Allylgruppe des Safrols angenommen wird.

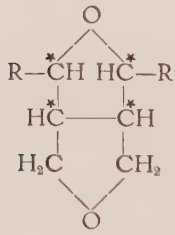
Die Betrachtung der physikalischen Konstanten der 4 im Aufbau noch unbekannten Naturstoffe erscheint für die weitere Bearbeitung der Fragestellung wichtig.

Eudesmin	— 64,7°	Dinitroderivate:	+ 124°
Pinoresinol-dimethyläther	+ 64,7°		— 125°
l-Asarinin	— 122,0°		+ 30,6°
d-Asarinin	+ 121,5°		— 29,5°

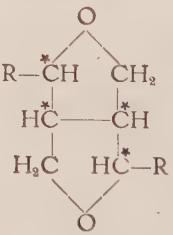
Die auffälligen Drehungsumkehrungen bei der Nitrierung von Eudesmin und Pinoresinol-dimethyläther zu den entsprechenden Dinitroderivaten treten in gleicher Weise bei l + d-Asarinin auf. Es ist deshalb wahrscheinlich, daß l-Asarinin mit Eudesmin und d-Asarinin mit Pinoresinol strukturell und konfigurativ übereinstimmen.

Bei folgerichtiger Fortführung der phylogenetischen Betrachtungsweise sind noch zwei Formen für den Mittelteil des Moleküls möglich. Einmal kann man die substituierten Phenylreste in α-α-Stellung am gleichen Hydrofurankern annehmen, wie es durch Formel 30, I gezeigt ist; zweitens kann die Bindungsart von Formel 30, II zutreffen, in der die α-ständigen Phenylgruppen durch die Mittelachse getrennt sind.

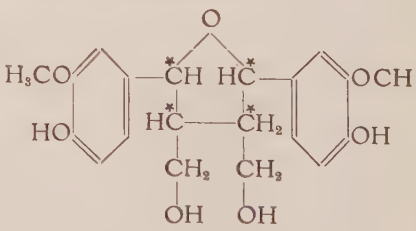
R = 3,4-Methylendioxy-phenyl-(3,4-Dimethoxyphenyl)



30 I



30 II



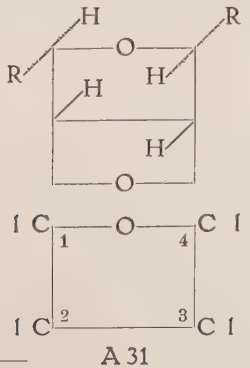
30 III

Erdtmann [31]) glaubte für die hier genannten Naturstoffe den Bauplan von Formel II annehmen zu müssen, da bisher eine Zyklisierung zur 1-Phenyl-naphthalinform, wie bei Olivil (30, III) nicht

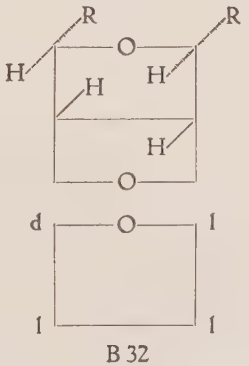
[31]) A. 516, 166. 1935.

beobachtet ist. Huang Minlons Erwägungen[32]) neigen mehr dem dem Olivil ähnelnden Mittelstück I zu; Olivil und l-Asarinin haben eine gleichsinnige, fast gleich hohe Drehung (— 127; — 121). Dieses spricht für eine ähnliche Anordnung der vier asymmetrischen C-Atome, (mit Stern vermerkt). Eine weitere Stütze findet diese Anschauung in der Auffindung zweier höher schmelzender Körper, die Huang Minlon bei der Isomerisierung von l-Asarinin erhielt. Er spricht die Vermutung aus, daß es sich hier um Phenylnaphthalinformen handelt; es ist auffällig, daß die Schmelzpunktunterschiede zwischen Olivil und Iso-olivil und Asarinin und den oben genannten Stoffen annähernd gleich sind.

Unter Zuhilfenahme von schematischen Darstellungen der Stereoisomeren erörtert Minlon die Gründe, die ihn zum Formelbild 30, I führen. Vor allem der leichte Übergang in Stereoisomere ist bei den räumlich vorzustellenden Modellen verständlich. Für l-Asarinin, das die stärkste Drehung hat, kommt nur eine Form in Frage, bei der sämtliche optisch-aktiven Kohlenstoffatome in gleicher Richtung drehen (31 A). Bei der Umwandlung von l-Asarinin in l-Sesamin wird die Drehung auf die Hälfte herabgesetzt. Dieses läßt sich mit der Formel erklären, die hierbei in 31 B übergeht. Durch Ringöffnung und Umstellung an einem asymmetrischen C-Atom und nachfolgendem Ringschluß drehen die C-Atome 1 und 4 entgegengesetzt und kompensieren sich. Wird nun hier einseitige Umstellung am C-Atom 1 vorgenommen, addiert sich die optische Aktivität der Kohlenstoffatome 1 und 4. Es entsteht ein höher drehendes Stereosisomeres, das mit Formel A wiedergegeben ist. Dies zeigt die Umwandlung von d-Sesamin in d-Asarinin. Die Drehungsrichtung der Modelle ist willkürlich gewählt. Für Form A ist ebensogut vollkommene Rechtsdrehung möglich mit der entsprechenden Umstellung von Form B.



A 31



B 32

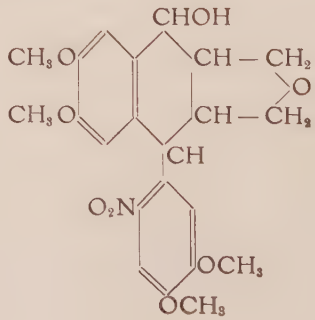
[32]) l. c. 1.

Der Zusammenhang zwischen diesen 4 Naturstoffen wurde durch eine kürzlich referierte Arbeit von Kaku und Ri[33]) einwandfrei erbracht. Es gelang nach Verseifen der Dioxymethylengruppen des l-Asarinins und anschließender Methylierung 2-Tetramethyläther darzustellen; hiervon erwies sich einer mit Eudesmin identisch, während der zweite ein Stereoisomeres war, das sich ebenfalls zum Eudesmin umwandeln ließ. Umgekehrt ließ sich Eudesmin in das zweite Stereoisomere überführen. Beim Sesamin liegen die Verhältnisse gleich. Es konnten zwei Tetramethyläther erhalten werden, von denen einer sich mit Pinoresinol-dimethyläther identisch erwies, der andere als Stereoisomeres erkannt wurde.

Aus den Umwandlungen folgt also, daß Asarinin und Eudesmin, ferner Sesamin und Pinoresinol-dimethyläther ein gleiches Skelett besitzen. Verschieden sind nur die Substituenten, Methylen-dioxygruppen und Methoxyle.

Die gleichen Autoren haben noch Mononitro-derivate von Eudesmin und Pinoresinol-dimetyläther dargestellt, für die sie als wahrscheinlich eine Phenylnaphthalinstruktur annehmen. (32). Der Übergang ließe sich wiederum nur erklären, wenn man für den zentralen Teil des Moleküls dieser vier Naturstoffe die der Formel 30, I entsprechende Bindungsart annimmt.

Zur vollkommenen Klärung der hier aufgeworfenen Konstitutionsfragen sollte durch vorliegende Arbeit erstmals eine Totalanalyse versucht werden. Als Vorbild diente uns das von Huang Minlon wahrscheinlich gemachte Kohlenstoffgerüst, wie es durch Formel 30, I gegeben ist. Es schien uns die Synthese von d-l-Asarinin oder Sesamin besonders geeignet, da in ihnen als Substituenten Methylendioxygrupepn vorhanden sind. Von hier aus sollte dann ferner durch Verseifung dieser Gruppen und anschließender Methylierung ein Zusammenhang mit Eudesmin und Pinoresinol erbracht werden, wie es bereits oben geschildert ist.

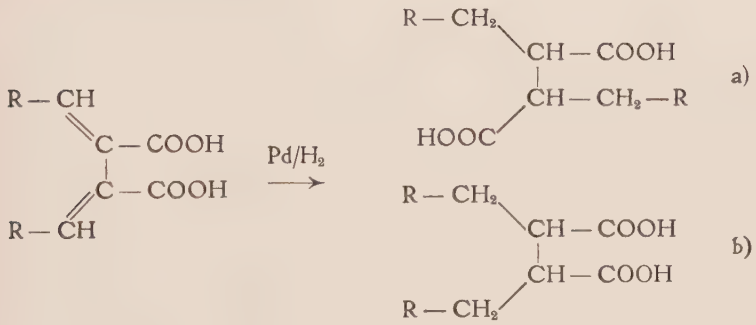


32.

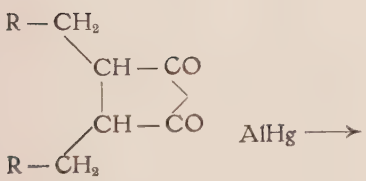
[33]) C. 1938, I. 3217.

Als geeignetes Ausgangsmaterial zur Synthese schien die α-α'-Dipiperonylidenbernsteinsäure von Stobbe[34]) in Betracht zu kommen. Die gleiche Säure hatte den japanischen Forschern Kalmatsu und Ishiguro[35]) zur Synthese des Kubebinolids gedient. Durch katalytische Hydrierung mit Palladiumkohle wurden zwei stereoisomere Dipiperonylbernsteinsäuren erhalten; beide ließen sich mit Essigsäureanhydrid in die gleiche Verbindung 34 überführen, aus der durch Reduktion mit Aluminiumamalgam in eleganter Weise das Kubebinolid (35) erhalten wurde.

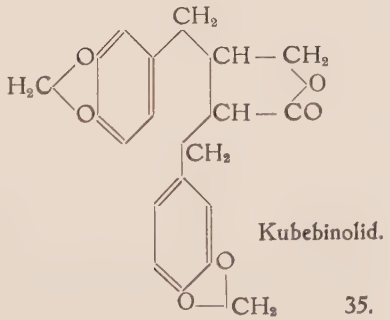
R = 3,4 Methylendioxyphenyl.



33.



34.



Kubebinolid.

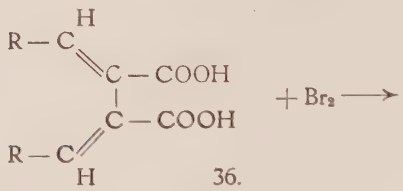
35.

Da die Hydrierung den Forschern schon leicht mit Palladiumkohle gelungen war, durfte man auch eine leichte Bromierung annehmen. Unter dieser Voraussetzung gedachte ich nun zu meinem Ziele zu kommen. Die Addition von einwertigen Gruppen an eine Substanz mit konjugierter Doppelbindung verläuft nach Thiele nicht an der einen oder anderen Doppelbindung, sondern an den Enden des

[34]) A. 380, 78, 1911.
[35]) C. 1936, 1, 1033.

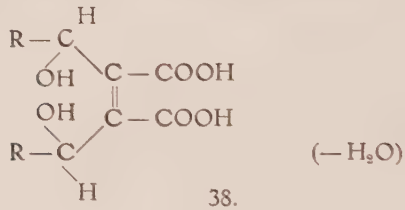
konjugierten Systems in 1,4-Stellung. Dabei tritt Verschiebung der Doppelbindung zur Mitte ein. Bei der Bromanlagerung an die Dipiperonyliden-bernsteinsäure hätte man dann einen Körper folgender Struktur erwarten können:

R = 3,4-Methylendioxyphenyl

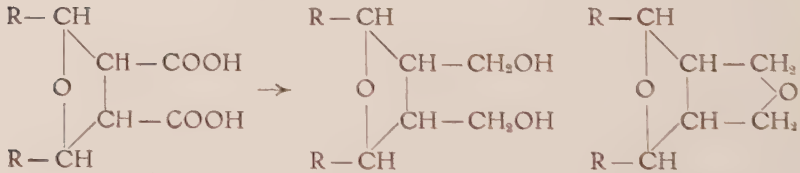


36. 37.

Der weitere Arbeitsgang ist mit den Formeln gegeben:



38. 39.



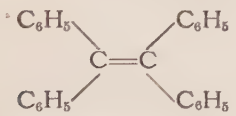
40. 41. 42.

Nach dem Ersatz der Bromatome durch Hydroxylgruppen mittels Alkalien oder Silberoxyd müßte Ringschluß zum Furanderivat (39) möglich sein. Die folgende Hydrierung hätte zum Hydrofuran (40) geführt und anschließend nach Veresterung der Carboxylgruppen Bouveault-Reduktion mit Natrium und Alkohol zu 41. Aus den beiden primären Alkoholgruppen sollte ein Mol Wasser abgespalten werden, um die gesuchte Substanz 42 zu bekommen.

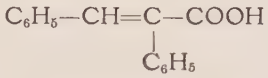
Dieser Weg scheiterte an dem gesättigten Verhalten der Säure gegenüber Brom und den übrigen Halogenen. Alle Anlagerungsversuche waren nicht von Erfolg begleitet. Es wurden mannigfaltige Variationen hinsichtlich Temperatur und Lösungsmittel ausgeführt. Auch ein Bestrahlen mit ultraviolettem Licht oder wochenlanges Stehenlassen der Ansätze im Sonnenlicht ließ keine Reaktion er-

kennen. Ebensowenig war es möglich, Hypochlorit oder -bromit in irgendeiner Weise anzulagern. Mit Kaliumpermanganat konnte bei tiefer Temperatur ebenfalls kein Hydroxyleintritt erreicht werden. Eine Untersuchung des Methyl- und Äthylesters, ferner des Natriumsalzes brachte die gleichen negativen Ergebnisse.

Die Durchsicht der Literatur zeigt ähnliche Beobachtungen beim Tetraphenyläthylen und bei der α-Phenylzimmtsäure [36]).



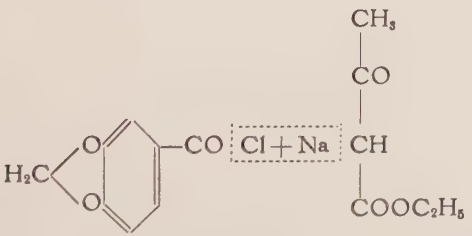
Tetraphenyläthylen



α-Phenylzimmtsäure.

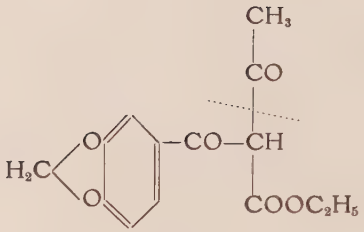
In beiden Verbindungen läßt sich die Doppelbindung mit Wasserstoff leicht sättigen, während sie sich gegenüber Brom vollkommen indifferent verhält. Eine Erklärung hierfür mag in dem stark negativen Charakter der angehäuften Phenylgruppen liegen. Außerdem spielen wohl sterische Verhältnisse eine Rolle, indem die kleinen Wasserstoffatome an den Äthylenkohlenstoffatomen noch Platz finden, für die großen Bromatome infolge der relativ großen Raumerfüllung der Phenylgruppen ein solcher aber nicht mehr vorhanden ist. In unserem Falle ist an den fraglichen C-Atomen 1 und 4 ein Phenylradikal, an benachbartem C-Atom eine negative Carboxylgruppe vorhanden. Die Dipiperonylidenbernsteinsäure läßt sich daher strukturell und in ihrem chemischen Verhalten mit den angeführten Verbindungen vergleichen.

Nach dem Scheitern dieser Versuche mußte ein anderer Weg beschritten werden; es sollte ein stufenweiser Aufbau des Kohlenstoffgerüstes, mit der Piperonylsäure als Ausgangsmaterial, durchgeführt werden. Der geplante Weg mag durch folgende Formelreihe klar werden:

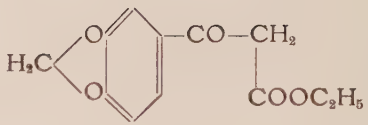


43.

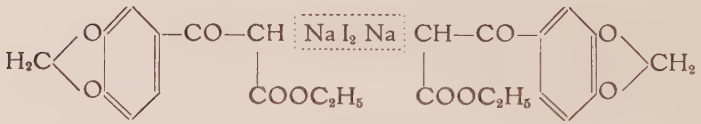
[36]) Anschütz: Beiträge zur Kenntnis der Wirkung des Aluminiumchlorids. A. 235, p. 224, 1886.



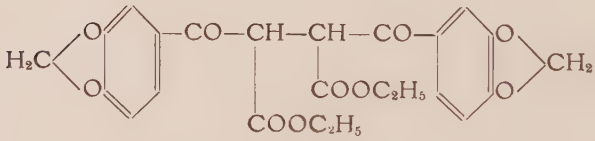
44.



45.

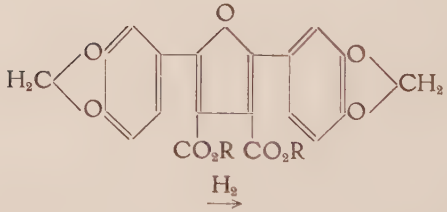


46.

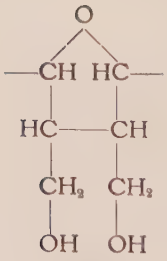


47.

$(-H_2O)$

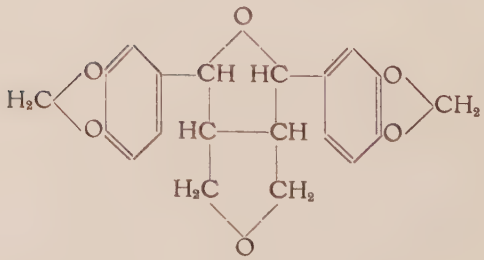


48.



$(-H_2O)$

49.



50.

Die aus Piperonal durch Oxydation mit Kaliumpermanganat leicht zugängliche Piperonylsäure wurde mit Thionylchlorid in das Säurechlorid überführt. Hierzu wurde die Piperonylsäure in trokkenem Benzol aufgeschwemmt und mit einem geringen Überschuß an Thionylchlorid bis zur vollständigen Lösung gekocht. Aus der eingeengten Flüssigkeit ließ sich mit trockenem Petroläther das Piperonylsäurechlorid als weißes Pulver vom Fp. 76—78° fällen. Die Ausbeute beträgt etwa 90%.

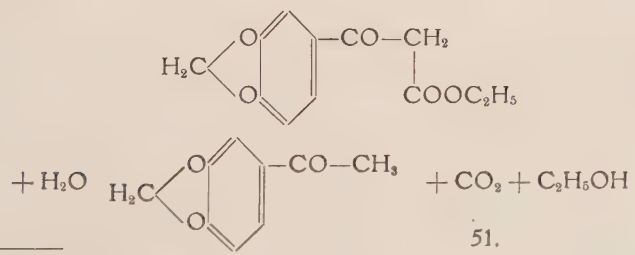
Die Umsetzung mit Acetessigester wurde durch Kochen in ätherischer Lösung durchgeführt. Die Darstellung von am Kohlenstoff benzoyliertem Acetessigester geschieht nach Claisen [37]) zweckmäßig im Sinne der Gleichung:

2-Natr.-acetessigester + 1-Benzoylchlorid = Na-benzoyl-acetessigester + Acetessigester + NaCl.

Die Ausbeuten waren bei dieser Arbeitsweise als sehr befriedigend zu bezeichnen. Wurde dagegen die Umsetzung in alkoholischer Lösung durchgeführt, konnte im günstigsten Fall nur eine 40%ige Ausbeute erreicht werden.

Der Piperonoyl-acetessigester (44) ist aus dem Natriumsalz mit Eisessig als gelbes Öl fällbar. Nach einigen Wochen kristallisierte er in gelben Platten.

Zur Abspaltung der Acetylgruppe wurde die Isolierung dieses Produktes meist unterlassen. Dazu geht man zweckmäßig vom rohen, kochsalzhaltigen Natriumsalz aus, wie man es bei der Umsetzung erhält. Dieses wird in Wasser gelöst. Beim Versetzen mit Ammoniak und etwas Ammoniumchlorid scheidet sich nach kurzem Erwärmen der Piperonoylessigester als dunkelgelbes Öl ab. Aus Äther wird er als schwach gelbe Tafeln vom Fp. 42,5° erhalten. Mit Paranitrophenylhydrazin bekommt man hellgelbe Kristallnadeln. Beim Erwärmen mit sehr verdünnter wässriger Natronlauge wird ein cumarinähnlicher Geruch wahrgenommen, der vom Acetopiperon herrührt:



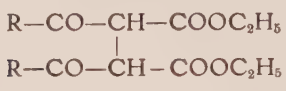
51.

[37]) A. 291, (65—69), 1896.

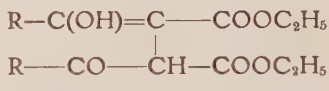
Dieses wurde isoliert und mit dem in der Literatur[38]) angegebenen Schmelzpunkt von 87° übereinstimmend gefunden.

Die Kondensation zum Dipiperonoyl-bernsteinsäureester (47) geschah in alkoholisch-ätherischer Lösung; hierzu wurde die berechnete Menge Natriumäthylatlösung mit der ätherischen Lösung des Piperonoylessigesters versetzt. Darauf wurde die in Äther gelöste äquivalente Menge Jod langsam zugegeben. Unter Abspaltung von Natriumjodid wird der substituierte Bernsteinsäureester gewonnen.

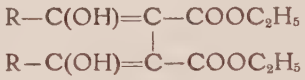
Es wurde eine kristalline Verbindung vom Fp. 162° und eine ölige Form erhalten. Dieser charakteristische physikalische Unterschied läßt sich auf isomere Formen zurückführen, denn es kommen 3 desmotrop-isomere Formeln in Betracht:



Diketo-



Ketoenol-



Dienol-form

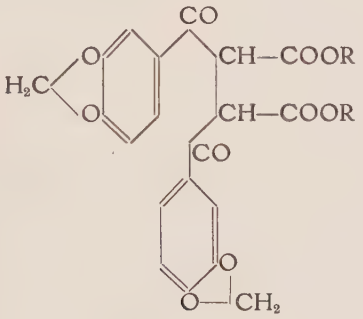
Jede dieser Formeln enthält fernerhin die Bedingungen für die Möglichkeit von Diastereoisomeren. Da sich beide erhaltene Formen in ihrem weiteren chemischen Verhalten völlig gleich verhielten, wurde auf eine nähere Untersuchung verzichtet.

Die Bildung von Furankörpern aus 1,4-Diketoverbindungen unter Wasseraustritt ist eine wichtige präparative Methode. Zum Wasserentzug eignen sich vor allem Zinkchlorid, konzentrierte und verdünnte Mineralsäuren. Perkin[39]) verwandte beim Dibenzoylbernsteinsäure-ester konzentrierte Schwefelsäure zum Furanringschluß, während Knorr[40]) zum gleichen Ergebnis durch Kochen mit verdünnter Schwefelsäure gelangte. Beide Kondensationsmethoden führten in unserem Falle infolge der Empfindlichkeit der Dioxymethylengruppen zu keinem Erfolg. Beim Auflösen in Essigsäureanhydrid, dem eine Spur konzentrierter Schwefelsäure zugesetzt war, ließ sich eine deutliche Reaktionswärme beobachten. Nach Erwärmen auf dem Wasserbad und Zersetzen mit Wasser wurden beim Aufarbeiten wohlkristallisierte weiße Nadeln vom Fp. 118° erhalten. Die Ele-

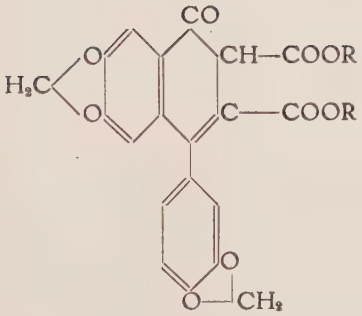
[38]) A. Klages: Über die Reduktion ungesättigter Phenoläther durch Natrium und Alkohol. B. 36, 3595, 1903.
[39]) Journ. of Chem. Soc. London, 47, 266.
[40]) A. 293, 77 (1896).

mentaranalyse stimmt ausgezeichnet für die gesuchte Substanz, den 2,5-Diperonyl-furan-3,4-dicarbonsäurediäthylester (48).

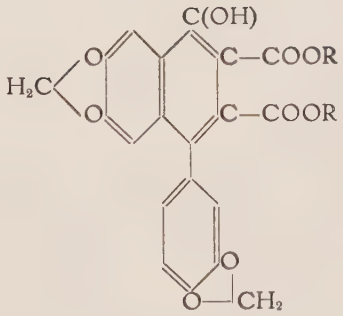
Eine gleiche Summenformel käme folgender Struktur 53 zu, wenn unter Wasseraustritt Cyklisierung zum Naphthalin stattgefunden hätte.



52.

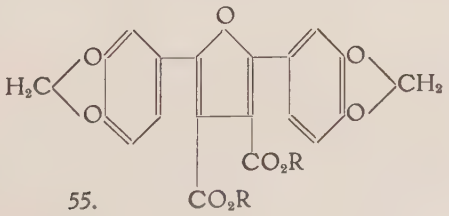


53.

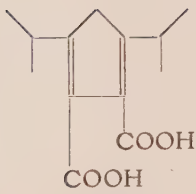


54.

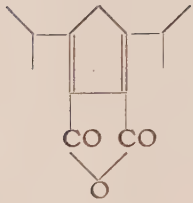
In diesem Falle wäre infolge Enolisierung der 4-Oxo-Gruppe (54) leichte Löslichkeit in verdünnter Natronlauge zu erwarten, was aber nicht zutraf. Gegen diesen Reaktionsverlauf spricht ferner, daß es nicht möglich war, eine Carbonyl- oder phenolische Gruppe mit den bekannten Reagentien nachzuweisen. Wir hatten also das gesuchte Furanderivat vor uns, das zur Übersicht nochmals aufgezeichnet sei:



55.



56.



57.

Nach Verseifung der Estergruppen mit alkoholischer Kalilauge erhält man die Dicarbonsäure (56) in Form weißer glänzender Nadeln vom Fp. 234°. Eine Äquivalentgewichtsbestimmung wurde ausgeführt. Durch Kochen der Säure mit Essigsäureanhydrid läßt sich das 2,5-Dipiperonyl-furan-3,4-Dicarbonsäureanhydrid vom Fp. 277° als kanariengelbes Kristallpulver erhalten. Während das von Knorr dargestellte analoge Phenylderivat (Fp. 256°) schwach gelb und von geringer Fluoreszenz ist, haben wir in unserem Falle ein leuchtendes Gelb und starke Fluoreszenzerscheinung. Hiermit ist die von Stobbe beobachtete Farbvertiefung der Methylendioxy-gruppe in einem weiteren Falle bestätigt.

Zahlreiche Versuche wurden nun zur Hydrierung der Doppelbindungen des Furankernes vorgenommen; leider waren sie nicht von Erfolg begleitet. Zur katalytischen Wasserstoffanlagerung wurden Pd- und Pt-Kontakte in verschiedenen Lösungsmitteln in der Wärme und bei geringem Überdruck verwandt. Ferner wurde mit verschiedenen Amalgamen und vor allem mit Natrium und Alkohol die Erreichung des Zieles angestrebt.

Über die Hydrierung von Furan und seinen Homologen ist bereits viel gearbeitet. Schon das Furan selbst ist trotz der beiden Doppelbindungen ziemlich schwierig zu reduzieren. Natriumamalgam ist ohne Einfluß. Erst bei höherer Temperatur gelang die katalytische Hydrierung mit Osmiumkontakt[41]) oder Platinoxyd zum Tetrahydrid. Bei den substituierten Derivaten hat man beobachtet, daß bei einem Substituenten eine Hydrierung im allgemeinen noch leicht ist, bei mehreren eine solche schwer oder unmöglich wird. Eine kurze Zusammenstellung sei gestattet:

---

[41]) N. J. Schuikin u. J. Tschillicana, Katalytische Hydrierung des Furans. C. 1936, II, 1540.

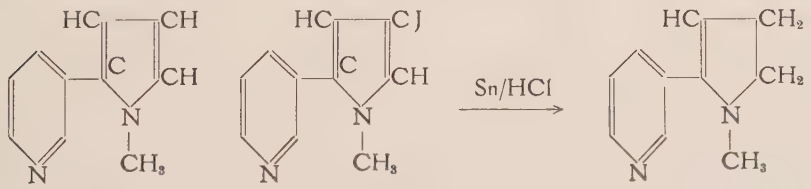
[42] [43] [44]	Katalysator		Wasserstoff-aufnahme	Endprodukt
C_4H_3O/CHO	Pt. schwarz		3 Mol glatt	$C_4H_7O/CH_2(OH)$
$C_4H_3O/COOC_2H_5$	Pt. kolloid.		schwer	nicht angegeben
$C_4H_2O/(COOH)_2$	Pt. schwarz		schwer	nicht angegeben
C_4H_3O/CH_2OH	Pt. schwarz		2 Mol glatt	$C_4H_7O/CH_2(OH)$
$C_4H_3O/COOH$	Pt. kolloid.		2 Mol	$C_4H_7O/COOH$
$C_4H_2O/(CH_3)_2$	Pd. asbest	170°	2 Mol schwer	$C_4H_6O/(CH_3)_2$
C_4H_3O/C_2H_5	Pd. asbest		2 Mol schwer	C_4H_7O/C_2H_5

Die Übersicht zeigt, daß eine Hydrierung von der Art und Zahl der Substituenten abhängig ist. Besonders schwer gestaltet sich eine solche, wenn negative Reste vorhanden sind. Da in unserem Falle 2 negative Phenylgruppen in α-α-Stellung sich befinden, ferner die β-Stellen besetzt sind, ist das Versagen der katalytischen Methode durchaus verständlich.

Nach Abschluß dieser Untersuchungen wurde im Zentralblatt eine Arbeit von R. Haworth [45]) referiert, in der ebenfalls die vergebliche Hydrierung des ganz analog gebauten 2,5-Diphenylfuran-3,4-Dicarbonsäure-diäthylesters mitgeteilt wurde.

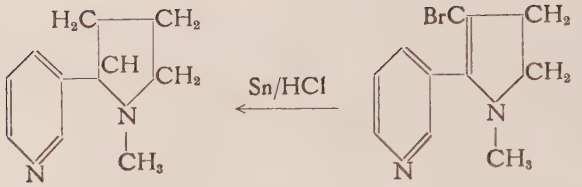
Da eine direkte Anlagerung von Wasserstoff an den Furankern nicht möglich war, suchte ich nach einem anderen Weg. Dabei ließ ich mich von den schönen Arbeiten Pictéts [46]) leiten, die zur Synthese des Nikotins führten. Es handelt sich hierbei nicht um die Hydrierung des Furans, sondern um die des Pyrrols, das aber im chemischen Verhalten mit ersterem wohl zu vergleichen ist.

In der letzten Phase der Nikotinsynthese sollte die Pyrrolhälfte des Nikotyrins selektiv reduziert werden.



58. 59.

[42]) Kariyone, Über die Hydrierung der Furanderivate. C. 1925, I, 2376.
[43]) N. Williams, Über die Reduktion einiger Furanderivate. C. 1928, I, 346.
[44]) C. 1928, Ia, 2399.
[45]) C. 1938, I, 1135.
[46]) B. 37, II, 1236.



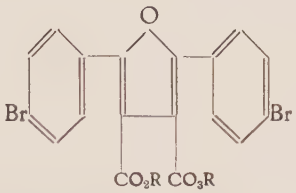
60.

Hierzu wurde ein Jodnikotyrin (58) dargestellt und dieses durch Behandlung mit Zinn und Salzsäure zum entsprechenden Pyrrolin reduziert (59). Zur Vervollständigung der Hydrierung wurde darauf mit Brom ein Perbromid (60) erhalten, das gleichfalls mit Zinn und Salzsäure der Reduktion unterworfen wurde. Er resultiert das inaktive Nikotin.

Wäre in unserem Falle eine Bromanlagerung an den Furankern möglich, hätte wohl mit der oben angegebenen Methode Pictét's gleichfalls eine Reduktion erwartet werden dürfen. Zum Studium dieser Erscheinungen wurde der im Aufbau gleiche Diphenylfurandicarbonsäureester gewählt. Diese Verbindung ist nach Perkin und Knorr aus dem Dibenzoylbernsteinsäureester leicht zugänglich. In allen Lösungsmitteln verhielt sich der Ester gegenüber Brom gesättigt. Beim vorsichtigen Übergießen der fein gepulverten Substanz mit Brom erfolgte starke Wärme- und Gasentwicklung. Es war also eine Reaktion eingetreten. Die Aufarbeitung ergab weiße leuchtende Nadeln von starker Fluoreszenz. Die Beilsteinprobe auf Halogene war deutlich positiv.

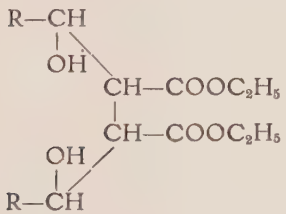
Zur Aufklärung der Halogenierung wurde ein oxydativer Abbau mit Chromsäure durchgeführt. Die Substanz wurde in Eisessig gelöst und in der Wärme mit Chromtrioxyd versetzt; an der Grünfärbung der Lösung ließ sich eine sofortige oxydative Wirkung erkennen. Beim Verdünnen mit Wasser fiel ein weißes Pulver aus, das aus Äther umkristallisiert den Fp. von 250° zeigte. Dies ist der Fp. der p-Brombenzoesäure. Ein Mischschmelzpunkt mit synthetisch aus p-Bromacetophenon durch Oxydation mit Natriumhypobromit gewonnener Säure ergab keine Depression. Es war somit bewiesen, daß eine Bromierung der Phenylgruppen stattgefunden hatte. Um zu erfahren, ob am Furankern Brom angelagert war, wurde der Oxydationsverlauf quantitativ verfolgt. Dabei ergab sich eine Ausbeute von etwa 70% p-Brombenzoesäure. Dieses ist nur möglich, wenn von einer Bromierung des Kernes abgesehen wird. Die Berechnung erforderte eine 74%ige Ausbeute. Eine anschließende Brombestimmung

nach Dennstedt ergab befriedigende Werte. Für die Verbindung möchten wir daher folgende Struktur angeben:

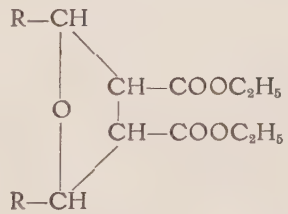


Die schwere Additionsmöglichkeit von Halogen an Furane läßt das aromatische Verhalten dieser Gruppe deutlich werden. Substitutionsreaktionen dürften die Furane eher geneigt sein. Aus dieser Beobachtung geht wohl hervor, daß ein Weg über die Bromverbindung zum Hydrofuran nicht möglich ist.

Es gab aber noch eine andere Möglichkeit, eine Hydrierung der Verbindung 55 zu erreichen. Wenn eine Reduktion der beiden Ketogruppen des Dipiperonoyl-bernsteinsäureesters (47) zu sekundären Alkoholgruppen zu verwirklichen wäre, hätte man einen Ringschluß zum Hydrofuranderivat erwarten dürfen (62).



61.



62.

Als geeignetes Reduktionsmittel erwies sich Aluminiumamalgam; hiermit wurden in alkoholischer Lösung beide Ketogruppen zu sekundären Alkoholgruppen reduziert. Das erhaltene Produkt (61) war ein schwach gelbliches Öl.

Der Ringschluß zum Hydrofuran wurde zunächst nach den bei der 1,4-Diketoverbindung erhaltenen Erfahrungen versucht. In Essigsäureanhydrid, dem etwas Schwefelsäure zugesetzt war, wurde das Öl mehrere Stunden erwärmt. Nach der Aufarbeitung war ein kristallisiertes Produkt nicht zu erhalten. Als wasserentziehende Mittel kamen ferner Zinkchlorid und Phosphorpentoxyd in Frage; auch hiermit trat der gewünschte Erfolg nicht ein. Erst nach 24-stündigem Kochen mit 5%iger methylalkoholischer Salzsäure konnte mühsam ein kristallisiertes Produkt gewonnen werden. Die Destillation im

Hochvakuum ergab weiße Nadeln vom Fp. 133—34°. Die Elementaranalyse gab Aufschluß, daß 1 Mol Wasser abgespalten war, mithin der gesuchte 2,5-Dipiperonyltetrahydrofuran-3,4-dicarbonsäureäthylester (62) gewonnen war.

Die Verbindung ist in den organischen Lösungsmitteln leichter löslich als das ungesättigte Derivat, die auffallende Fluoreszenz ist verschwunden.

Die Ausbeuten sind als sehr schlecht zu bezeichnen. Es ließ sich höchstens 10% des Ausgangsmaterials zum Furanderivat umsetzen. Eine neuerliche Aufarbeitung des Rückstandes brachte dann kein nennenswertes Ergebnis mehr.

Der weitere Schritt des synthetischen Aufbaues lag nun in der Reduktion der beiden Estergruppen zu primären Alkoholgruppen. Dieses sollte nach Bouveault mit Natrium und Alkohol erreicht werden. Wir gingen insgesamt von 1,2 g an Tetrahydrofuranderivat aus. Die 20%ige amylalkoholische Lösung wurde heiß auf dünne Natriumscheiben gegossen und zum Sieden erhitzt. Innerhalb 3 Stdn. wurde durch langsame Zugabe von Amylalkohol das ganze Natrium in Lösung gebracht. Dann wurde das Reaktionsprodukt unter Einleiten von Kohlensäure allmählich in 50 ccm Wasser aufgenommen. Der Alkohol wurde durch Wasserdampfdestillation abgetrieben. Der wässerige trübe Rückstand lieferte beim Ausäthern etwa 0,5 g an dunklem Öl, von dem bei der Hochvakuumdestillation etwa 0,15 g farblos übergingen. Die ausgeätherte wässrige Lösung ergab beim Ansäuern 0,3 g Piperonyläure.

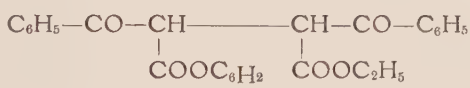
Eine Charakterisierung des erhaltenen Öles als Acetat oder Benzoat wurde infolge der geringen Menge nicht versucht. Wir strebten unter der Annahme, das gesuchte Reaktionsprodukt vor uns zu haben, eine sofortige Wasserabspaltung an, um auf diese Weise die als hypothetisch angenommene Asarininformel zu bekommen. Es war trotz Anwendung der verschiedensten wasserentziehenden Mittel, wie im Versuchsteil näher angegeben ist, leider erfolglos. Die geringe Menge an Untersuchungsmaterial, die stets durch Hochvakuumdestillation wiedergewonnen wurde, erschwerte dabei sehr das Arbeiten. Es konnte also nicht entschieden werden, ob tatsächlich die Reduktion geglückt oder eine Zersetzung des Furankernes eingetreten war.

Zersetzung und Ringsprengung von Furanderivaten sind bei Behandlung mit reduzierenden Agentien vielfach beobachtet. So erwähnt z. B. Tollens[47]) von der Brenzschleimsäure, daß sie bei der Behandlung mit Natriumamalgam und anderen reduzierenden Mit-

[47]) B. 34, 3462, 1901.

teln unverändert zurückgewonnen oder aber in humin- und harzartige Massen verwandelt wird. Ferner sollen bei der katalytischen Reduktion von Derivaten häufig durch Ringsprengung eine große Menge von allerlei Nebenprodukten entstanden sein [48]).

Unsere Versuche waren offensichtlich beeinträchtigt, da das Ausgangsmaterial, der Dipiperonyltetrahydrofuran-dicarbonsäureester, so schwer zu beschaffen war. Es wurde deshalb versucht, an leichter zugänglichem Material eine brauchbare Methode zur Bildung solcher tetrasubstituierter Hydrofurane zu finden. Hierzu eignete sich der Dibenzoylbernsteinsäureester:

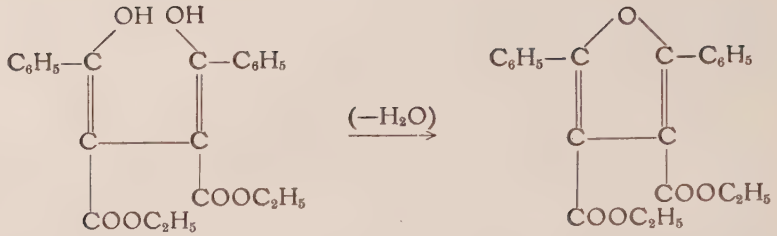


Zur Reduktion der beiden Ketogruppen wurde auf die mit Aluminiumamalgam gesammelten Erfahrungen zurückgegriffen. Hiermit ließ sich unter Erhalt der Estergruppen die Reduktion zu sekundären Alkoholen verwirklichen. Der Ringschluß zum Furanderivat begegnete aber noch größeren Schwierigkeiten als beim dioxymethylensubstituierten Präparat. Von allen üblichen wasserentziehenden Mitteln wurde allein durch anhaltendes Kochen mit alkoholischer Salzsäure geringe Kristallbildung, wahrscheinlich Diphenyl-tetrahydro-furan-dicarbonsäureester, erreicht. Da die Ausbeuten so überaus gering waren, verzichteten wir auf eine weitere Bearbeitung.

Untersuchungen über den Reaktionsverlauf, der aus 1,4-Diketoverbindungen zu Furanen führt, sind von Knorr [49]) angestellt. Danach darf als sicher gelten, daß zur Bildung solcher zyklischer Verbindungen eine räumlich günstige Anordnung vorhanden sein muß. Ferner ist die wichtige Rolle der Enolform, die die leichte Wasserabspaltung erklärlich macht, dargelegt. Die angeführte Schreibweise des Dibenzoylbernsteinsäureesters macht dieses verständlich.

---

[48]) H. Wienhaus und H. Sorge. Die Hydrierung der Brenzschleimsäure. B. 46, II, 1927, 1913.
[49]) A. 293, 77, 1896.



Als zweite wichtige Methode zur Bildung von Furanen wurde die Wasserabspaltung aus 1,4-Dioxyverbindungen genannt. So läßt sich aus Schleimsäure durch einfaches Erhitzen eine Furancarbonsäure erhalten. Aus Pentosen und Hexosen führt ebenfalls ein müheloser Weg durch Destillation mit verdünnten Säuren zu Furanderivaten. Bei allen derartigen Reaktionen ist eine Bildung von Hydrofuranen aber nicht beobachtet. Dieses gestaltet sich erheblich schwieriger, wie Semmler[50]) am 2-Methyl-tetrahydrofuran darlegte. Diese Verbindung ließ sich aus dem 1,4-Pentandiol erst nach 3-stündigem Erhitzen mit alkoholischer Salzsäure im Druckrohr auf 150° erhalten.

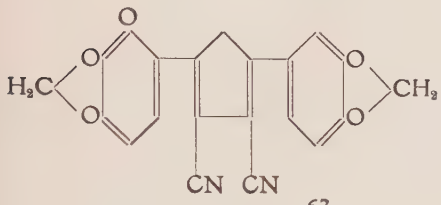
Wir sehen hierin eine Analogie zu unseren Beobachtungen. Der 1,4-Dipiperonoylbernsteinsäure-ester ließ sich in einfacher Weise mit Essigsäureanhydrid und etwas Schwefelsäure zum Furan umsetzen. Die Bildung des entsprechenden Hydrofurans aus der 1,4-Dioxyverbindung gestaltete sich erheblich schwieriger und lieferte bedeutend schlechtere Ausbeuten.

Bei der Besprechung über die Reduktionsmöglichkeiten von Furanen wurde auf den Einfluß von Art und Zahl der Substituenten verwiesen. Unter dieser Berücksichtigung war ich bei der weiteren Bearbeitung des Problems bestrebt, anstelle der beiden Estergruppen des Dipiperonylfuran-dicarbonsäureesters (55) die Angliederung des zweiten Furanringes vorzunehmen; hierauf hätte dann mit größerer Wahrscheinlichkeit eine Hydrierung des oberen Furankernes erwartet werden dürfen.

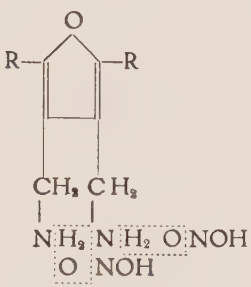
Es wurde gezeigt, daß die Methode von Bouveault zur Reduktion von Estern mit Natrium und Alkohol bei Furanen zu Zersetzungen

[50]) B. 39, 2852.

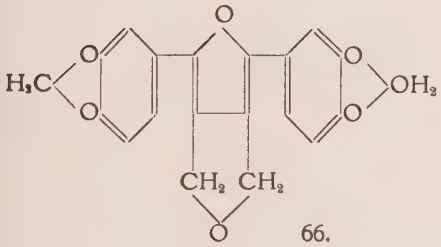
führen kann; deshalb mußten wir einen anderen Weg zur Erreichung des Zieles einschlagen. Wir glaubten aus dem Dicarbonsäurenitril (63) in folgender Weise die Synthese verwirklichen zu können.



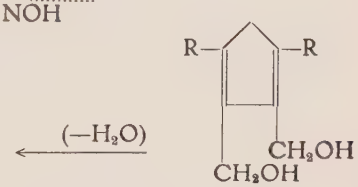
63.



64.



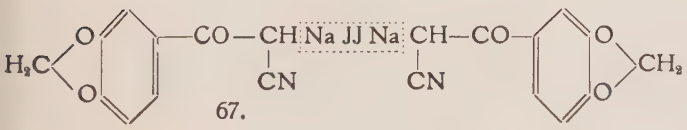
66.



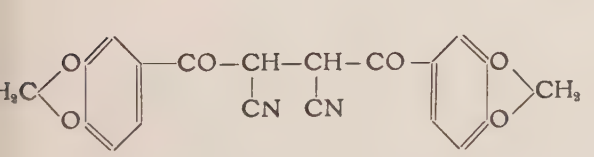
65.

Die beiden Nitrilgruppen sollten zu primären Aminen reduziert werden; durch Umsetzung mit salpetriger Säure hätte man 2 primäre Alkoholgruppen erwarten dürfen, aus denen mit Wasser-entziehenden Mitteln Ringschluß zum Oxyd (66) möglich sein müßte.

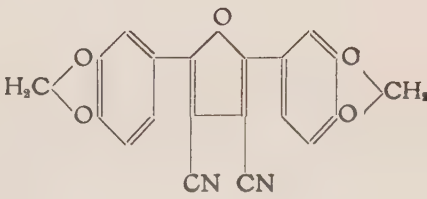
Die Synthese des 2,5-Dipiperonylfuran-dicarbonsäure-dinitrils (63), das als Ausgangsmaterial für den soeben skizzierten Weg dienen sollte, war folgendermaßen gedacht:



67.



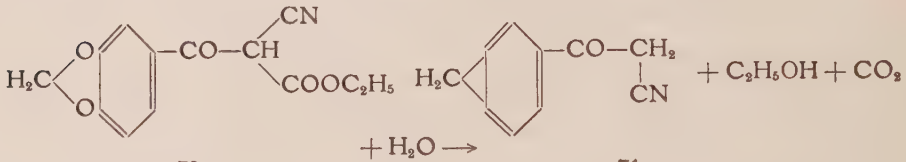
68.



69.

Im ω-Cyanacetopiperon (67) befindet sich eine Methylengruppe zwischen einer Carbonyl- und Nitrilgruppe; es dürfte daher für die Wasserstoffatome der Methylengruppe ein ähnliches Verhalten wie beim Malonester zu erwarten sein. Es sollte also gleichfalls eine Kondensation des Natriumsalzes mit Jod zum bimolekularen Gebilde möglich sein.

Das ω-Cyanacetopiperon ist in der Literatur noch nicht beschrieben. Zu seiner Darstellung hielt ich den gleichfalls unbekannten Piperonoylcyanessigester für geeignet. Hieraus sollte durch Abspaltung der Estergruppe das Cyanacetopiperon zu gewinnen sein.



70. 71.

Die Darstellung des Piperonoylcyanessigesters erbrachte ein gelbes, nicht kristallisierendes Öl. Mit großem Vorteil konnten wir eine Reinigung über die Kupferverbindung des gesuchten Esters vornehmen; diese erhält man beim Schütteln der ätherischen Lösung mit wässeriger Kupferacetlösung als hellgrünes Kristallpulver. Nach dem Auskochen mit absolutem Alkohol wurde der Ester mit verdünnter Schwefelsäure erneut in Freiheit gesetzt und so in seidig glänzenden Nadeln vom Fp. 71° erhalten.

Die Abspaltung der Estergruppe gelang nicht. Während Wasser, verdünnte und konzentrierte Salzsäure ohne Einwirkung blieb, trat mit wässriger Dioxanlösung starke Verfärbung und Verharzung auf. Als wir auf einem anderen Weg das Cyanacetopiperon gewonnen hatten, wurde uns dieser Mißerfolg klar.

Die Einwirkung von Diazomethan auf Säurechloride kann zu ω-Chlormethylketonen oder zu ω-Diazomethylketonen führen:

$$R-COCl + CH_2N_2 \longrightarrow R \cdot CO \cdot CH_2Cl$$
$$R-COCl + CH_2N_2 \longrightarrow R \cdot CO \cdot CHN_2 + HCl$$

72.

Für das Endergebnis des Versuches kommt es darauf an, wie die Bedingungen gewählt werden. Läßt man das Säurechlorid allmählich zum Diazomethan träufeln, so resultiert als Hauptprodukt das Diazoketon, während im entgegengesetzten Fall die Bildung des Chlorketons erfolgt.

Dieses von Arndt, Nierenstein und Eistert[51]) ausgearbeitete Verfahren schien für den Aufbau unserer Verbindung geeignet zu sein. Wir erstrebten zunächst die Bildung des Diazoketons an, um hieraus mit Bromwasserstoff das Bromacetopiperon zu erhalten. Hierzu ließ ich eine ätherische Lösung von Piperonoylchlorid in eine tief gekühlte Diazomethanlösung innerhalb einer halben Stunde einfließen. Das Lösungsmittel wurde in der Kälte weitgehend abgesaugt; nach erneuter tiefer Kühlung schieden sich derbe gelbe Kristallbrocken vom Fp. 97—98° ab. Die Verbindung ist lichtempfindlich und zeigt die Eigenschaften einer aliphatischen Diazoverbindung: Beim trocknen Erhitzen detoniert sie, von verdünnten Mineralsäuren wird sie unter Stickstoffentwicklung zersetzt.

Die Weiterverarbeitung geschah sofort; die Substanz wurde in Eisessig gelöst und konz. Bromwasserstoffsäure zugegeben. Es trat lebhafte Stickstoffentwicklung ein. Nach kurzem Erwärmen wurde in Wasser gegossen und schöne weißgelbe Nadeln vom Fp. 92° erhalten.

$$(O_2CH_2)C_6H_3 - CO - CHN_2 + HBr \rightarrow (O_2CH_2)C_6H_3 \cdot CO \cdot CH_2Br + N_2$$

73.

Aus dem ω-Bromacetopiperon ließ sich nun mit Kaliumcyanid in Anlehnung an die Arbeit von O. Brégia[52]) das Cyanacetopiperon gewinnen. Die Bildungsgleichung

$$R \cdot CO - CH_2Br + KCN \rightarrow KBr + R - CO \cdot CH_2 - CN$$

74.

entspricht auch hier nicht der tatsächlich verlaufenden Reaktion; das Cyanacetopiperon ist stärker sauer als die Blausäure und zersetzt daher ein zweites Molekül KCN unter Austreibung von Blausäure. Es wird also bei der Umsetzung das Kaliumsalz des Cyanacetopiperons erhalten, aus dem es durch Säuren in Freiheit gesetzt werden muß.

Die erhaltene hellgelbe Verbindung schmilzt bei 136°. Sie ist äußerst empfindlich gegen Wärme, schon längeres Erhitzen in nicht ganz reinem Äther bewirkt starke Verfärbung und Verharzung.

Sowohl das ω-Brom- als auch das ω-Cyanacetopiperon reagieren mit Dinitrophenylhydrazin.

Zur Verknüpfung zweier Moleküle mit Jod wurde in die ätherische Lösung Natriumdraht eingepreßt. Es erfolgte aber keine Um-

---

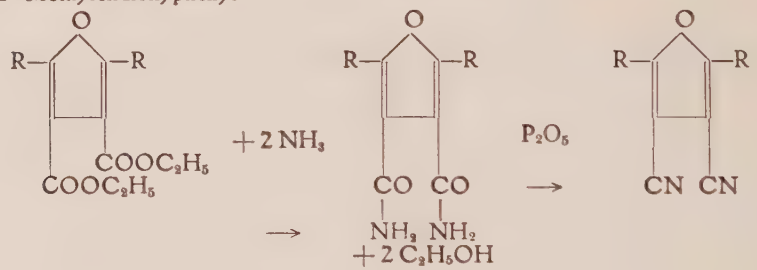
[51]) F. Arndt und J. Ammende; Synthesen mit Diazomethan, B. 61, 1122, 1927. Arndt, Eistert, Partale, B. 60, 1364, 1927.

[52]) A. 266, 324. 1891.

setzung. Nun wurde in einem erneuten Ansatz zur ätherischen Lösung die äquivalente Menge Natriumäthylatlösung gegeben; bei der Zugabe der in Äther gelösten berechneten Jodmenge erfolgte sofortige Entfärbung und Aufhellung der Flüssigkeit. Die Aufarbeitung hinterließ ein braunes Pulver, aus dem aber nur mehr oder weniger große Mengen an Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden konnten. Es hatte also keine Kondensation zum Bernsteinsäuredinitril stattgefunden. Die Reaktion wurde noch ausführlicher am Cyanacetophenon verfolgt. Aber auch hier ließ sich die erwünschte Verknüpfung nicht erreichen.

Nach diesen negativen Versuchen griffen wir wieder auf den Dipiperonylfurandicarbonsäureester zurück. Wir gedachten, durch Verseifung der Estergruppen mit Ammoniak zum Diamid und anschließendem Wasserentzug mittels Phosphorpentoxyd in einfacher Weise das Dinitril zu erhalten.

R = 3,4-Methylendioxyphenyl



75. 76. 77.

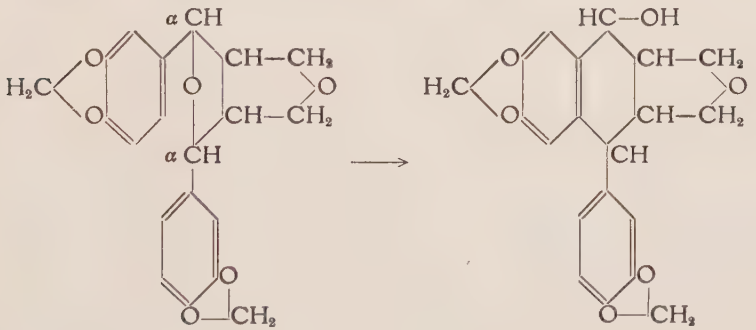
Der Methyl- und Äthylester verhielt sich aber vollkommen indifferent gegenüber wässerigem und alkoholischem Ammoniak. Ein wochenlanges Stehenlassen der Ansätze erbrachte keine Verseifung.

Diese Beobachtungen stehen nicht allein; auch bei anderen Dicarbonsäureestern ließ sich häufig keine Amidierung, selbst mit flüssigem Ammoniak erreichen. So bleiben die folgenden Malonester vollkommen unangegriffen:

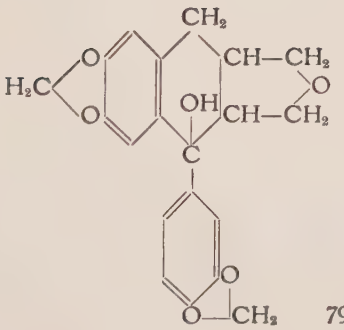
Viele Beobachtungen auf diesem Gebiet liegen vor. Es ist aber noch keine einwandfreie Erklärung gefunden, in wieweit die Reaktionsfähigkeit von der Art und Zahl der Substituenten oder Carboxylgruppe abhängig ist.

Es wurde ferner daran gedacht, die Darstellung unserer Verbindung durch Erhitzen des Ammoniumsalzes mit Phosphorpentoxyd zu verwirklichen. Zu unserer Überraschung resultierte ein stickstofffreier Körper, der sich bei näherer Untersuchung als das Anhydrid der Furandicarbonsäure erwies. (57).

Parallel zu den oben besprochenen Versuchen wurde ein anderer Weg eingeschlagen, um zum Iso-Asarinin zu gelangen. Im ersten Teil der Arbeit wurde erwähnt, daß Olivil durch verdünnte Säuren zu einer höher schmelzenden Substanz, dem Iso-Olivil, isomerisiert wird. Vanzetti konnte durch Abbau dieses Körpers die Struktur als 1-Phenyl-4-Oxy-Tetrahydro-naphthalinderivat klären. Huang Minlon[53]) beobachtete bei der Isomerisierung von l-Asarinin zu l-Sesamin das Auftreten zweier höherschmelzender Substanzen; er nimmt an, daß hier ein ähnlicher Übergang in eine Phenyl-naphthalin-struktur erfolgt ist, wie es beim Olivil der Fall ist. Eine weitere Untersuchung führte der Forscher infolge der geringen Mengen nicht aus. Die Formelbilder mögen die vermutete Umstellung erläutern:



78.

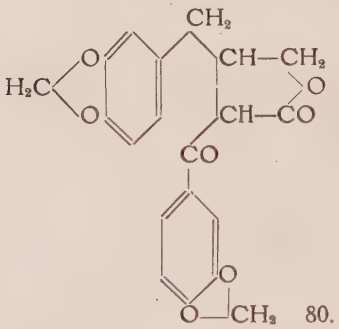


79.

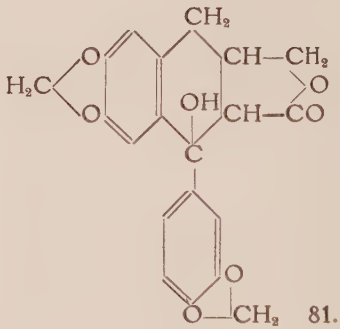
[53]) l. c. 1.

Die an den α-C-Atomen befindliche Ätherbrücke wird also gesprengt unter Bildung einer alkoholischen Gruppe; dabei erfolgt Zyklisierung zum Naphthalinskelett. Die Hydroxylgruppe könnte in 1- oder 4-Stellung sich befinden, entsprechend den zwei gefundenen Substanzen. Wahrscheinlicher ist es aber, daß hier zwei Stereoisomere der Formel 78, ähnlich dem Iso-Olivil, vorliegen.

Zum Beweis dieser Annahmen sollte eine Synthese versucht werden. Zum Aufbau des Kohlenstoffgerüstes diente die früher angegebene Methode von Haworth. Safroloxyd wird mit Acetessigester kondensiert und das erhaltene Butyrolakton mit Piperonoylchlorid zu α-(3,4-Methylendioxy-benzoyl-β-3,4-Methylendioxy-benzyl)-butyrolakton (80) umgesetzt.



80.



81.

Durch methylalkoholische Salzsäure erfolgt Ringschluß zu 81. Von hier aus hätte es also nur noch der Reduktion der Laktongruppe bedurft, um die vorgeschlagene Formel 79 zu beweisen.

Da die Anordnung der Laktongruppe als Phthalid aufgefaßt werden kann, richteten wir uns nach den hier vorhandenen Erfahrungen. Es gelang Hessert[54]) das Phthalid mit Natriumamalgam in saurer Lösung zum 2-Oxy-methyl-benzaldehyd zu reduzieren:

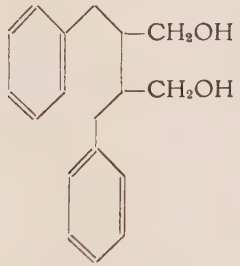
Wir hätten also in unserem Falle eine Aldehydgruppe erhalten, die sich unschwer zum primären Alkohol hätte reduzieren lassen müssen. Aus 2 primären in O-Stellung befindlichen Alkoholgruppen dürfte eine Wasserabspaltung möglich sein.

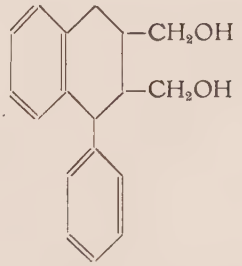
---

[54]) B. 10, 1448, 1877. B. 11, 239, 1878.

Leider ergab der Reduktionsversuch mit Natriumamalgam in saurer Lösung das ölige Ausgangsmaterial zurück, denn der Nachweis einer Aldehydgruppe gelang nicht und ebenfalls war das Produkt der katalytischen Reduktion nicht zugänglich. Darauf wurde versucht, mit starkem Alkali die Laktongruppe zur Oxymethyl-carbonsäure aufzusprengen. Von hier aus sollte über das Säurechlorid nach Rosemund ebenfalls die Darstellung des Aldehyds versucht werden. Es konnte aber in keinem Fall die freie Säure erhalten werden, beim Ansäuern der verdünnten oder konzentrierten Lösung wurde stets die Laktonform regeneriert.

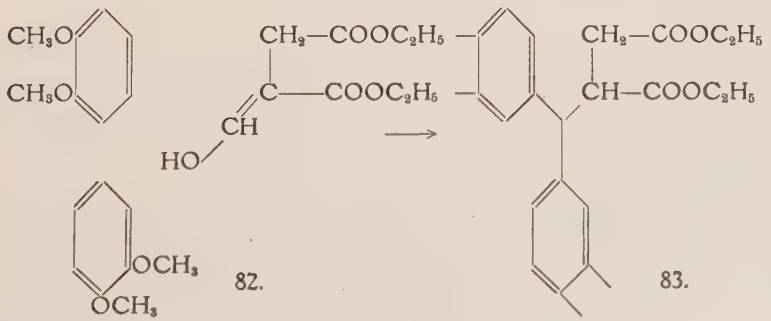
Nach einer kürzlich referierten Arbeit von Haworth [55]) ist ebenfalls die Darstellung von Lignandiolen des Bautyps versucht:





Hierzu dienten die entsprechenden Laktone. Es ließ sich aber in keinem Fall eine Reduktion zu einem „Diol" verwirklichen. Stereochemisch wäre es interessant, solche Stoffe aufzubauen, um die mehrfach erwähnte Isomerisierung an synthetischen Produkten zu verfolgen.

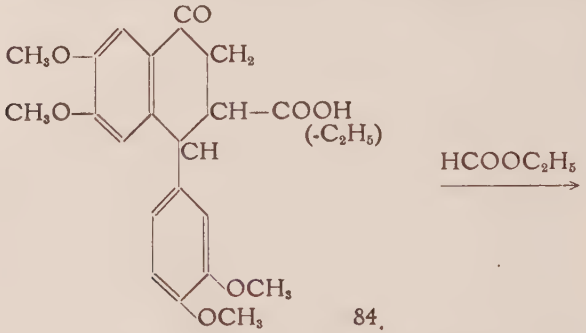
Ich führte noch einige Tastversuche in dieser Richtung aus, mit dem Ziel, eine Ätherbrücke in 2,3-Stellung am Tetrahydronaphthalin-



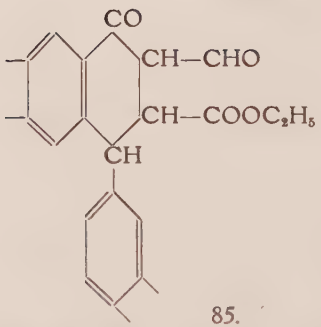
82. 83.

[55]) C. 1938, I, 1134.

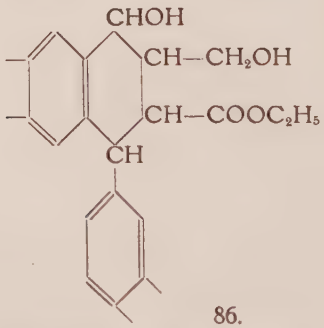
derivat nach Art des Isoasarinins zu verwirklichen. Hierzu schien ein Weg von Haworth [56]) geeignet. Dieser Forscher zeigte, daß sich Veratrol und Oxy-methylen-bernsteinsäureester zu einer Benzhydryl-bernsteinsäure kondensieren lassen (siehe Formel S. 35 unten).
Das Anhydrid dieser Verbindung wurde mit Aluminiumchlorid in ein Tetralonderivat übergeführt, in das nach Veresterung der Carboxylgruppe mit Ameisensäure-äthylester und Natrium eine Aldehydgruppe eingefügt werden konnte. (85). Durch Reduktion mit Natriumamalgam wurde die Aldehyd- und Ketogruppe reduziert (86).



84.



85.



86.

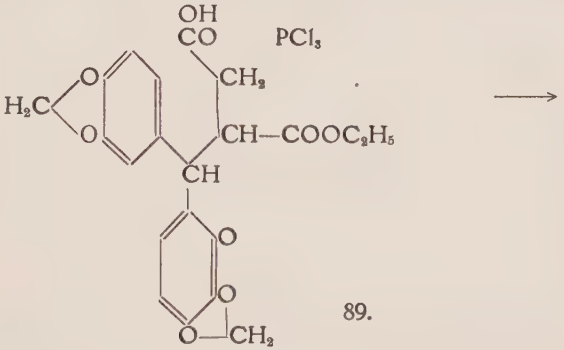
Versuche zur Reduktion der Estergruppe sind noch nicht angegeben. Im Hinblick auf die mögliche Synthese des Iso-Asarinins erstrebten wir nun eine analoge Verbindung in der als Substituenten Methylendioxygruppen vorhanden sind.

Es wurde hierzu Methylen-dioxybenzol und Oxymethylenbernsteinsäureester in Essigsäureanhydrid/Schwefelsäure nach den Angaben von R. Haworth zur Verbindung 89 kondensiert. Die Ausbeute war überaus schlecht; aus 2,4 g Methylendioxybenzol wurden nur 0,28 g der Benzhdrylverbindung erhalten.

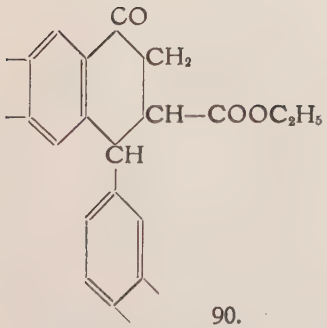
[56]) C. 1935, II, 1381.

Der aufgezeigte Weg zum Tetralonderivat mittels Aluminiumchlorid wurde infolge der Empfindlichkeit der Methylendioxygruppen gegenüber diesem Kondensationsmittel nicht versucht. Ein anderer Weg zum Ringschluß ist nach den Erfahrungen von Borsche und Eberlein [57]) gegeben, die durch einfache Destillation von Phenylbuttersäuren mit Phosphortrichlorid gute Ausbeuten an entsprechenden Tetralonderivaten erhielten.

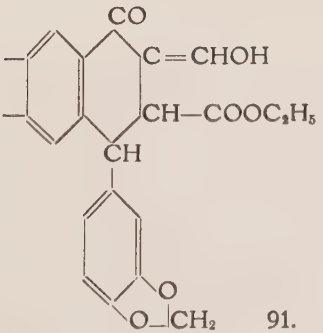
In unserem Falle müßte aus dem Monoäthyläther der γ-γ-Dipiperonylbrenzweinsäure (89) die Bildung des 1-Piperonyl-4-oxo-1,2,3,4-tretrahydronaphthalin-2-carbonsäureäthylesters zu erreichen sein. (90).



89.



90.



91.

[57]) B. 47, 1460, 1914.

Diese Verbindung sollte einer Esterkondensation mit Äthylformiat zur Oxymethylenverbindung (91) fähig sein. Nach Reduktion von Aldehyd und Ketogruppe wäre das Ausgangsmaterial zur aussichtsreichen Darstellung des Isoasarinins geschaffen.

Die Bearbeitung dieses Problems wurde vorläufig zurückgestellt, da die schon erwähnte Kondensation zur Dipiperonylbrenzweinsäure mit so überaus schlechten Ausbeuten verlief.

— — — — —

Die neue Klasse der Naturstoffe, die am Anfang der Arbeit eingehend besprochen wurde, ist in den letzten Jahren eifrig bearbeitet. Durch eine Reihe interessanter Synthesen konnte ein Einblick in den Bauplan dieser „Lignane" gewonnen werden. Um weitere Fortschritte auf diesem Gebiet zu erreichen, erschien der Aufbau von Hydrofurankörpern wünschenswert, die der Asariningruppe nahestehen. Die Durchsicht der Arbeit zeigt, welche experimentellen Schwierigkeiten sich der Synthese derartiger substituierter Hydrofurane entgegenstellen. Ein Ausgangsstoff für die Totalsynthese des Asarinins konnte geschaffen werden.

Wir beschränkten uns nicht allein auf synthetische Versuche, sondern hielten es auch für lohnenswert, nach neuen Repräsentanten dieser Gruppe zu fahnden. Hiervon soll im folgenden kurz berichtet werden.

Untersuchung des Wurzelstocks von Asarum europaeum.

Asarum europaeum, die Haselwurz, gehört zur Familie der Aristolochiaceen. Die Pflanze ist in den gebirgigen schattigen Laubwäldern Europas heimisch, sie bevorzugt Kalkboden. Sie hat bereits frühzeitig die Aufmerksamkeit als Arzneipflanze auf sich gezogen. Schon im ersten Jahrhundert nach Chr. wird bei Dioskorides eine Pflanze besprochen, die von Mayer in seiner „Geschichte der Botanik" unzweifelhaft für Asarum europaeum gehalten wird. Der deutsche Name Haselwurz wird erst im 12. Jahrhundert bekannt.

Das Kraut und der Wurzelstock scheinen bis ins 18. Jahrhundert ziemlich oft als Volksmittel verwandt zu sein. Es diente als Brechmittel und Nießpulver. Auch wurde wohl starken Trinkern davon

in den Branntwein gegeben, um ihnen dessen Genuß zu verleiden. Heute dagegen spielt die Droge im Arzneischatz keine Rolle mehr.

Eine vollständige chemische Untersuchung des Rhizoms ist bis jetzt nur von Gräger [1]) angestellt. Er gibt an, Stärke, Harz, Apfel-, Zitronensäure, Saccharose und einen eisengründenden Gerbstoff. Ferner sollen danach an „eigentümlicheren" Substanzen Asarumkampher, Asarit, Asarin und ätherisches Öl vorhanden sein. Der Asarumkampher und das ätherische Öl bieten vor allem Interesse; das Asarit wurde von späteren Forschern nur für unreines Asaron (Asarumkampher) gehalten und der mit Asarin angegebene Körper tritt in der Literatur nicht wieder zutage.

Das ätherische Öl, das sogenannte Haselwurzöl, ist schon mehrfach beschrieben. Die Untersuchung beschränkte sich lange Zeit auf das durch längeres Stehen aus ihm ausgeschiedene Asaron. Erst 1888 erfolgte eine nähere chemische Durchmusterung des Gesamtöles durch Petersen [2]). Er fand an charakteristischen Bestandteilen 1-Pinen, Methyleugenol und Asaron. Eine neuere ausführliche Arbeit von Bruckner [3]) beschäftigt sich mit Haselwurzöl, das aus in Siebenbürgen wachsenden Pflanzen gewonnen wurde. Das Resultat dieser Bemühungen sei durch die Angabe der Mengenverhältnisse mitgeteilt.

Terpene $C_{10}H_{16}$	1— 2%
l-Bornylacetat	12—15%
Sesquiterpen $C_{15}H_{24}$	10—12%
Methyleugenol	15—20%
Asaron	30—35%
Asarylaldehyd	2— 3%
verharzte Substanzen	10—12%

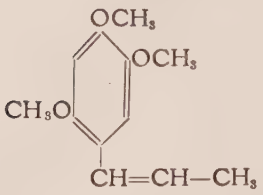
Das Öl unterscheidet sich von der Zusammensetzung des deutschen durch die Anwesenheit von 1-Bornylacetat.

In früherem Zusammenhang wurde dargelegt, daß die bisher bekannten Lignane durch Dimerisation von Propanbenzolderivaten entstanden gedacht werden können. So ist das Olivil als Kondensationsprodukt aus 2 Mol Koniferyl-alkohol, das Pinoresinol als ein solches aus 2 Mol Eugenol aufzufassen. Das Asarinin wäre dann durch Verknüpfung von 2 Mol Safrol entstanden; hierfür spricht besonders das Vorkommen von Safrol im ätherischen Öl der chinesischen und koreanischen Haselwurz.

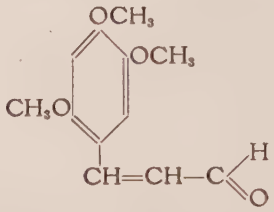
---

[1]) C. Wehmer, Die Pflanzenstoffe I, 263, 1929.
[2]) B. 1888, 21, 1058. Arch. Pharm. 1888, 226, 89.
[3]) Journ. f. prakt. Chem. 134, 108, 1932.

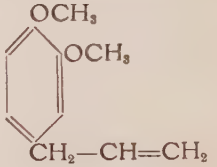
Das ätherische Ö von Asarum europaeum enthält nun gleichfalls Substanzen, die zur Bildung solcher Kondensationsprodukte geeignet sein könnten. Es kann das Asaron, ein Propenyl-trimethoxybenzol, der zugehörige Asarylaldehyd und Methyleugenol in Frage kommen.



Asaron



Asarylaldehyd



Methyleugenol

Aus diesen Überlegungen wurde eine nochmalige Untersuchung der deutschen Haselwurz unternommen, um evtl. einen weiteren Naturkörper der Lignanreihe zu finden. Zu diesem Zweck wurde die Droge mit heißem Petrolätherdampf nach der von Huang Minlon für das Asarinin angegebenen Methode extrahiert. Nach 12 stündiger Extraktion schieden sich aus der warmen Petrolätherlösung hellgrüne Kristalle aus. Diese wurden nach dem Umkristallisieren aus Methylalkohol unter Kohlezusatz als rein weiße Nadeln vom Fp. 210—235° erhalten. 1 kg Droge lieferte etwa 1,1 g Substanz. Da weitere Haselwurz nicht zu beschaffen war, mußten wir uns zur Untersuchung mit der geringen Menge zufrieden geben.

Die Versuche, ein schmelzpunktreines Produkt zu erlangen, waren erfolglos. Es gelang aus wässeriger 65%iger Essigsäure 0,1 g vom Fp. 204—213° zu erhalten. Die Verbindung ist unlöslich in Wasser und Natronlage. Von Eisessig wird sie in der Wärme leicht gelöst, während Benzol und Chloroform und die niederen Alkohole als Lösungsmittel weniger geeignet sind.

Die Analyse der so gereinigten Substanz ergab einen Kohlenstoffgehalt von 82,07% und einen Wasserstoffgehalt von 10,96%; hiernach wäre als einfachste Summenformel $C_{15,7}H_{25,2}O$ anzunehmen. Die Formel entspricht nicht dem Gesetz der paaren Atomzahlen, das für den Wasserstoff in diesem Fall eine gerade Anzahl verlangt. Es ließe sich an eine Verdoppelung der Formel denken, doch zeigte eine Molekulargewichtsbestimmung nach Rast, daß hiervon abgesehen werden muß.

Die Analyse gibt darüber Aufschluß, daß ein Körper der erwarteten Lignane nicht vorliegen kann; in diesem Fall hätte man auf 20—22 C-Atome mindestens 6 Sauerstoffatome zu erwarten.

Der hohe Schmelzpunkt der gefundenen Substanz und die Kristallform ließ es zunächst wahrscheinlich sein, daß hier ein Phytosterin vorliegen könne. Die bekannten Farbreaktionen zum Nachweis der Sterine verliefen aber sämtlich negativ, ebenfalls trat mit Digitonin keine Fällung ein.

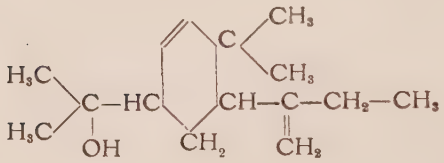
Unsere Überlegungen führten uns nun dazu, an ein Terpensubstitutionsprodukt zu denken. Über Terpene und ätherische Öle sind seit dem Jahre 1884 insbesondere von O. Wallach eingehende Experimentaluntersuchungen ausgeführt und in den Annalen der Chemie bis 1919 veröffentlicht. Trotz dieser vielen Untersuchungen konnte nur für verhältnismäßig wenig Terpene die Konstitution vollständig aufgeklärt werden. Seit 1912 ist vor allem durch Ruzicka ein wesentlicher Fortschritt in der Aufklärung erreicht; der Grund für das mit diesem Forscher angefangene fruchtbare und erfolgreiche Arbeiten ist durch 2 Arbeitsprinzipien genannt, die sich seitdem wie rote Fäden durch die Terpenchemie ziehen. Es ist erstens die schon an anderer Stelle erwähnte Isoprenhypothese, die die experimentelle Arbeit in fruchtbare Richtung lenkte. Ferner war es die nun konsequent angewandte Dehydrierungsmethode, die in vielen Fällen das zugrundeliegende aromatische Grundskelett leicht erkennen ließ.

Neben Terpenen finden sich in ätherischen Ölen vielfach sauerstoffhaltige Substanzen. Die Untersuchungen zeigten, daß diese in ihrer Konstitution den Terpenen vielfach recht nahe stehen. Dieses kann bei dem gemeinsamen Vorkommen in den gleichen Pflanzen nicht überraschen. Von alters her faßte man diese sauerstoffhaltigen Verbindungen unter der Bezeichnung Kampfer zusammen. Sie sind nunmehr als Glieder der Terpenreihe als Substitutionsprodukte, Alkohole und Ketone zu betrachten.

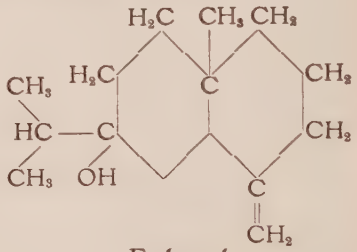
Im Haselwurzöl finden sich einfache Terpene $C_{10}H_{16}$ und reichlich Sesquiterpene der Formel $C_{15}H_{24}$; es sind farblose lichtbrechende Flüssigkeiten, deren Siedepunkt bei 150° beginnt und bis ca. 250° steigen kann. Sie zeichnen sich durch angenehmen Geruch aus. Wenn die von uns isolierte Substanz mit den Sesquiterpenen in Beziehung gebracht werden kann, läßt sich etwa an eine Formel $C_{15}H_{26}$ denken.

Bisher sind als Derivate von Sesquiterpenen nur solche alkoholischer Natur aufgefunden. Über die Struktur der großen Zahl von Sesquiterpenalalkoholen, die aus ätherischen Ölen isoliert wurden, ist nur recht wenig bekannt. Einige sind neuerdings vor allem durch die

Arbeiten von Ruzicka in ihrer Konstitution aufgeklärt; auch bei anderen gelang es, infolge der Anwendung neuer Untersuchungsverfahren gewisse Einblicke in den Aufbau zu gewinnen. Man teilt sie ein in mono-, bi- und tricyklische Verbindungen. Völlig aufgeklärt in ihrer Konstitution sind die Alkohole Elemol und Eudesmol der Formel $C_{15}H_{26}O$. Sie sollen zum Vergleich angeführt werden.



Elemol



Eudesmol

Elemol wurde aus Manila-Elemiöl isoliert und durch das Phenylurethan charakterisiert; es ist ein weißer, kristalliner Körper vom Fp. 47°. Seiner Konstitution nach gehört es zur Eudalingruppe, da beim Dehydrieren mit Schwefel Eudalin erhalten wird.

Ein bizyklischer Alkohol ist Eudesmol, das aus dem ätherischen Öl mancher Eukalyptusarten isoliert wurde. Es wird als weißer Kristallkuchen vom Fp. 84° erhalten. Seiner Konstitution nach gehört es gleichfalls zur Eudalingruppe, da bei der Dehydrierung 3-Isopropyl-5-Methyl-Naphthalin (Eudalin) entsteht.

Da die Elementaranalyse unserer Substanz keinen gewissen Aufschluß über die Summenformel gab, suchten wir nach einem charakteristischen, einheitlichen Derivat.

Karbonylreagentien, — Phenylhydrazine, Hydroxylamin — geben keine Reaktion. Ebenfalls war mit Essigsäureanhydrid oder Benzoylchlorid eine Charakterisierung nicht zu erreichen. Es ist aber bekannt, daß sich Terpenalkohole, besonders solche tertiärer Natur, häufig nicht benzoylieren oder acetylieren lassen. In diesen Fällen bedient man sich gern zur Charakterisierung der Darstellung von Urethanen. Wir konnten in unserem Falle ein wohlkristallisiertes Naphthylurethan vom Fp. 173° (bloc) erhalten. Die Analyse des aus Ligroin umkristallisierten Urethans ergab einen Kohlenstoffgehalt von 80,45%, einen Wasserstoffwert von 8,28% und einen Stickstoffgehalt von 3,45%. Diese Zahlen stimmen ausgezeichnet für die Summenformel $C_{27}H_{33}O_2N$. Nach Abzug der dem α-Naphthylisocyanat zugehörigen

Atome verbleibt für die unbekannte Substanz $C_{16}H_{26}O$. Diese Formel steht nicht im Einklang mit der schon mehrfach erwähnten Isoprenhypothese, die für Sesquiterpene und deren Derivate 15 C-Atome verlangt. Eine Abweichung von dieser Zahl ist bei den zyklischen Verbindungen dieser Reihe noch nicht bekannt. Leider stand uns nicht genug Material zur Verfügung, um durch Zerlegung des Urethans mit Erfolg eine Reindarstellung des unbekannten Körpers versuchen zu können. Wir wollen daher von einer endgültigen Stellungnahme heute absehen.

Praktischer Teil.

Piperonylsäurechlorid.

10 g Piperonylsäure, die nach der Vorschrift in Org.-Synth.[1]) dargestellt wurde, wurde mit 40 ccm wasserfreiem Benzol aufgeschlemmt. Im Verlauf einer Stunde wurden 30 ccm frisch destilliertes Thionylchlorid zugegeben und das Ganze auf dem Wasserbad am Rückflußkühler 4—5 Std. bis zur klaren Lösung gekocht. Dann wurde im Vakuum eingeengt und mit trockenem Petroläther versetzt. Die ausfallende grauweiße Masse wird sofort vor der Nutsche gesammelt, mit Petroläther gründlich nachgewaschen und im Vakuumexsiccator über etwas Ätzkali getrocknet. Ausbeute 10 g = 90%. Fp. 76—77°. Die Literatur gibt einen Fp. von 80° an. Dieser wurde erhalten, wenn das Präparat bei 15 mm/160° destilliert wurde. Da hierbei aber infolge Zersetzung großer Substanzverlust eintritt, wurde davon abgesehen. Zur weiteren Verarbeitung genügt das Produkt vollkommen.

Piperonoylessigester.

Aus 3 g Natrium in Drahtform und 17 g Acetessigester wurde in 300 ccm absolutem Äther die Natriumverbindung dargestellt. Dann wurden 12 g feingepulvertes Säurechlorid zugegeben, kräftig durchgeschüttelt und 6—7 Stdn. vor dem Rückflußkühler gekocht. Nach dem Erkalten wird der gelbe Brei scharf abgesaugt und mit Äther nachgewaschen. Das vollkommen trockene Salzgemisch wird zu je 20 g in 50 ccm Wasser gelöst, 5 g Ammoniumchlorid und 15 g 10%ige Ammoniaklösung zugegeben. Nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad scheidet sich ein gelbes Öl aus, das in Äther aufgenommen wird; nach dem Trocknen und Einengen der Lösung kristallisieren beim Animpfen fast farblose durchsichtige Tafeln und Nadeln aus. Nach zweimaligem Umkristallisieren liegt der Schmelzpunkt bei 42,5°. Verbrennung:

32,90 mg Subst.: 73,40 mg CO_2 14,8 mg H_2O

$C_{12}H_{12}O_5$

[1]) Org. Synthes. Vol. X., 82.

Ber.: C 60,99 H 5,12
Gef.: C 60,85 H 5,03.

Das p-Nitrophenylhydrazon wurde in Form gelber Nadeln aus Methylalkohol vom Fp. 169° erhalten.

Kondensation zum $\alpha\alpha'$-Dipiperonoylbernsteinsäurediäthylester.

0,81 g Natrium wurde in 25 ccm absolutem Alkohol gelöst und nach dem Erkalten in 150 ccm Äther, der 8,3 g des Pipernonoylessigesters gelöst enthielt, eingegossen. Darauf wurde langsam unter beständigem Schütteln eine Lösung von 4,5 g Jod in 50 ccm Äther zugegeben. Sobald die Farbe des Jods nicht sofort verschwindet, wird im Scheidetrichter mit Wasser das Natriumjodid entzogen. Nach mehrmaligem Waschen mit ca. 50 ccm Wasser, dem etwas Natriumthiosulfat zugesetzt ist, wird kurz mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther abdestilliert. Dabei scheiden sich weiße Kristalle ab, die abgesaugt werden. Die restliche ätherische Lösung hinterläßt ein zähes, bräunliches Öl. Die Kristalle wurden nach einmaligem Umkristallisieren aus Äther als weiße Büschel vom Fp. 162° erhalten. Das Verhältnis zwischen öliger und kristalliner Form war meist 1 : 1, die Ausbeute nahezu quantitativ.
Verbrennung:

4,480 mg Subst.: 10,04 mg CO_2 1,90 mg H_2O.
$C_{24}H_{22}O_{10}$
Ber.: C 61,20 H 4,71
Gef.: C 61,11 H 4,74.

Überführung in 2,5 Dipiperonyl-Furan-3,4-Dicarbonsäurediäthylester.

5 g des kristallin oder öligen vorhergehenden Produktes wurde in 25 ccm Essigsäureanhydrid gelöst und mit 1 Tropfen conc. Schwefelsäure versetzt. Nach kurzer Zeit trat Erwärmung ein. Die Mischung wurde dann 3 Std. auf dem Wasserbad erwärmt und nach dem Erkalten mit reichlich Wasser zersetzt. Das abgeschiedene braune Mehl ergibt nach wiederholtem Umkristallisieren aus 60%iger Essigsäure schöne weiße Kristallnadeln. Die Ausbeute beträgt an gereinigtem Produkt 80%. Die erhaltene Verbindung schmilzt bei 118°. Sie ist unlöslich in Wasser und verdünnter Natronlauge; in organischen Lö-

sungsmitteln zeigt sie deutliche Fluoreszenz. Die Elementaranalyse ergab folgende Werte:

5,44 mg Subst.: 12,69 mg CO_2 2,160 mg H_2O

$C_{24}H_{20}O_9$

Ber.: C 63,69 H 4,45

Gef.: C 63,62 H 4,44.

Verseifung zur Dicarbonsäure.

1 g Ester wird mit 20 ccm n/2 alkoholischer Kalilauge übergossen und auf dem Wasserbad erwärmt. Nach kurzer Zeit setzen sich gelbe Kristalldrusen ab, die auf Zugabe von 50 bis 60 ccm Wasser wieder in Lösung gehen. Zur Vertreibung des Alkohols wird noch längere Zeit erhitzt. Beim Ansäuern fällt die Säure in weißen Nadeln vom Fp. 234° aus.

$C_{20}H_{12}O_9$

Titration: 0,152 g Subst.: 7,7 ccm n/10 NaOH.

Äquivalentgewicht: Ber.: 198,05 Gef.: 197,1.

Überführung ins Anhydrid.

0,5 g der Säure wird 10 Minuten vor dem Rückflußkühler mit 10 ccm Essigsäureanhydrid gekocht. Nach dem Zersetzen mit Wasser scheidet sich das Anhàdrid in Form kanariengelber Nadeln vom ZP. 277° (bloc) ab. Beim Erwärmen mit wässeriger oder alkoholischer Lauge wird die Säure zurückgebildet.

Reduktion des Dipiperonoylbernsteinsäure-diäthylesters zu 1,4 Dipiperonyl — 1,4 Dioxy-butan — 2,3-dicarbonsäure diäthylester (61).

5 g Subst. wurde in 250 ccm 96%igem Äthylalkohol gelöst und mit 15 g Aluminiumamalgam versetzt. Durch allmähliche Zugabe von Wasser und beständiges Kochen auf dem Wasserbad wurde die Wasserstoffentwicklung über 4 Stunden in Gang gehalten. Darauf wurde vom Aluminiumschlamm abgesaugt und gut mit Alkohol nachgewaschen. Nach dem Abdestillieren des Alkohols wurde in Äther aufgenommen und gründlich mit Wasser gewaschen. Die getrocknete ätherische Lösung hinterließ ein klares gelbes Öl.

Ausbeute 3,5—4 g.

2,5-Dipiperonyl-tetrahydrofuran-2,3-dicarbonsäureäthylester.

4 g des oben erhaltenen Öles wurde in 100 ccm absolutem Methylalkohol gelöst; darauf wurde trockenes Salzsäuregas eingeleitet, bis

eine Gewichtszunahme von etwa 5 % erreicht war. Die Lösung wurde unter Feuchtigkeitsausschluß 24 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Abdestillieren des Alkohols hinterblieb eine zähe braune Masse, in der beim Anreiben mit Alkohol teilweise Kristallbildung erfolgte. Anschließende Hochvakuumdestillation erbrachte 0,2 g rein weißer Kristalle vom Fp. 133—134° ($^1/_5$ mm 70—75° Badtemperatur). In späteren Ansätzen wurde eine Trennung der Kristalle vom öligen Produkt durch Auswaschen mit Benzol erreicht. Die Ausbeute betrug dann bei 4 g Ausgangsmaterial im Höchstfall 0,4 g. Zum gleichen Ergebnis kommt man bei Anwendung von Phosphoroxychlorid als wasserentziehendes Mittel, mit dem das Öl in trockenem Xylol 3 Stunden erhitzt wurde.

Verbrennung:

5,075 mg Subst.: 11,752 mg CO_2 2,360 mg H_2O.

$C_{24}H_{24}O_9$

Ber.: C 63,13 H 5,302
Gef.: C 63,41 H 5,207.

Versuch zur Reduktion der Estergruppen nach Bouveault zu primären Alkoholen und anschließender Wasserabspaltung zur Darstellung von d-l-Asarinin.

1,2 g des vorigen Produktes wurde heiß in 8 ccm frisch destilliertem Amylalkohol gelöst und auf 3 g in Scheiben geschnittenes Natrium gegossen (das 6-fache der berechneten Menge Natrium). Dieses befand sich in einem 100 ccm Kolben mit Rückflußkühler und war im Ölbad auf 100° angeheizt. Im Verlauf von 3 Stunden wurden unter Erwärmen auf 130° weitere 60 ccm Amylalkohol bis zur Lösung des Natriums zugegeben. In die noch warme Mischung wurde Kohlensäure eingeleitet und langsam Wasser zugesetzt. Nach vollständiger Lösung wurde der Alkohol durch Wasserdampfdestillation abgetrieben. Aus der wässerigen Lösung ließ sich ein dunkelgelbes Öl ausäthern (0,5 g), von dem bei der Hochvakuumdestillation etwa 0,15 g übergingen. Es zeigte keine Neigung zur Kristallisation. Die restliche wässerige Lösung schied nach dem Ansäuern graue Flocken von Piperonylsäure (0,3 g) aus.

Das erhaltene Öl wurde in 5 ccm Methylalkohol gelöst und eine Viertelstunde trockenes Salzsäuregas eingeleitet. Es trat starke Rotfärbung auf. Anschließend wurde 12 Stunden gekocht. Nach dem Ab-

destillieren des Lösungsmittels blieb ein Öl zurück, das den gleichen Siedepunkt des Ausgangsmaterials hatte. (55° 0,2 mm).

Das wiedergewonnene Produkt wurde nun in 5 ccm Essigsäureanhydrid gelöst mit einem Tropfen conc. Schwefelsäure versetzt und auf dem Wasserbad erhitzt. Nach der Aufarbeitung konnte gleichfalls kein kristallines Produkt erhalten werden.

Ein letzter Versuch zur Wasserabspaltung wurde mit Phosphorpentoxyd vorgenommen. Hierzu wurde das Öl in 5 ccm trockenem Xylol gelöst und mit 0,5 g Phosphorpentoxyd $^1/_2$ Stunde erhitzt. Bei der Aufarbeitung wurden braune Flocken gewonnen, die im Hochvakuum nicht destilliert werden konnten.

Bromierung des 2,5-Diphenyl-furan-3,4-dicarbonsäureäthylesters.

1 g des fein gepulverten Esters wurde im 100 ccm Rundkolben, der in Eiskochsalzmischung gut gekühlt war, mit 1 ccm Brom übergossen. Es trat Erwärmung und Gasentwicklung ein. Der Kolben wurde über Nacht an der Luft liegen gelassen. Der ölige braune Rückstand wurde in Äther aufgenommen und mit verdünnter eiskalter Natronlauge und Wasser gewaschen. Nach dem Verdampfen des Äthers blieb ein fester Rückstand, der aus Alkohol umkristallisiert fluoreszierende weiße Nadeln vom Fp. 131° lieferte. Eine Brombestimmung nach Dennstedt für den bis $\alpha\alpha'$ (p-Bromphenyl)-furan $\beta\beta$-Dicarbonsäurediäthylester berechnet brachte die Werte:

$C_{22}H_{18}O_5Br_2$ 21,9 mg Subst.: 6,6 mg Br.
Ber.: 30,25 % Gef. 30,1 %

Oxydation zur p-Brombenzoesäure.

0,5 g des erhaltenen Bromproduktes wurde in 15 ccm Eisessig warm gelöst und mit 0,5 g Chromtrioxyd versetzt. Es trat sofortige Grünfärbung ein. Die Lösung wurde $^1/_2$ Stunde auf dem Wasserbad erwärmt und darauf mit 100 ccm Wasser versetzt. Es fiel ein graues Pulver aus, das gesammelt, und aus Äther umkristallisiert wurde. Fp. 250° (0,35 g).

Der Mischschmelzpunkt mit p-Brombenzoesäure ergab keine Depression. Diese Säure wurde folgendermaßen erhalten:

0,3 g p-Bromacetophenon wurde mit 25 ccm 5%iger NaOH übergossen und unter Kühlung mit 0,5 ccm Brom versetzt. Es wurde daraufhin $^1/_2$ Stunde geschüttelt und anschließend noch 2 Stunden stehen gelassen. Es hatte sich eine vollkommen klare Lösung gebildet.

Am Boden des Gefäßes hatte sich ein schwerer Tropfen von Bromoform abgesetzt. Die abgegossene Lösung ergab nach dem Ansäuern weiße Flocken, die aus Äther umkristallisiert den Fp. der p-Brombenzoesäure zeigten.

Darstellung von ω Diazoacetopiperon.

Eine Lösung von 5 g Piperonoylchlorid in 100 ccm Benzol wurde im Verlauf $^1/_2$ Stunde zu einer ätherischen Lösung von 2,8 g Diazomethan, die auf — 20° gekühlt war, gegeben. Die Mischung blieb dann noch 1 Stunde im Eisschrank und 2 Stunden bei Zimmertemperatur im Dunkeln stehen. Das Lösungsmittel wurde darauf in der Kälte und vor Licht geschützt, auf etwa 50 ccm abgesaugt. Nach erneutem tiefen Kühlen schieden sich derbe, gelbe Kristallbrocken vom Fp. 97—98,5° aus. Ausbeute 4,5 g, 85 % der Theorie.

Umsetzung des ω Diazoacetopiperon zu ω Bromacetopiperon.

Die Weiterverarbeitung des Diazoproduktes geschah sofort. Es wurde zu diesem Zweck 4,5 g in 25 ccm Eisessig kalt gelöst und dazu langsam 7 ccm Bromwasserstoffsäure (spez. Gew. 1,47) gegeben. Es tritt lebhafte Stickstoffentwicklung ein. Nach beendeter Gasentwicklung wird etwa 5 Minuten auf dem Wasserbad auf 60° erwärmt. Dann gießt man die Lösung langsam unter Umrühren in 300 ccm Wasser. Man erhält schwach gelbe Nadeln vom Fp. 92°. Eine Brombestimmung nach Dennstedt ergab folgende Werte:

19,9 mg Subst.: 6,5 mg Br.

$C_9H_7O_3Br$

Ber.: Br. 32,9 %

Gef.: Br. 32,6 %

Darstellung des Dinitrophenylhydrazons.

0,1 g Dinitropheylhydrazin wurde in 5 ccm Methylalkohol unter Zusatz von 5 Tropfen conc. Salzsäure gelöst. Das Reagenz wurde mit der Lösung von 0,1 g Bromacetopiperon in 5 ccm Methylalkohol versetzt und auf dem Wasserbad erwärmt. Nach kurzer Zeit schieden sich in der Wärme rote Kristalle aus, welche abfiltriert und aus Äthylalkohol umkristallisiert bei 232 bis 233° schmolzen.

Darstellung des Cyanacetopiperons.

5 g Bromacetopiperon werden in etwa 35 g Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 2,8 g reinem Kaliumcyanid (96 %) in 6 g Wasser auf einmal versetzt. Die Reaktion findet sogleich unter Erwärmung und gelindem Aufbrausen statt. Die rötlich gefärbte Flüssigkeit wird auf dem Wasserbad vom Alkohol befreit und dann ins 5-fache Volumen Wasser gegossen, wobei sich beim Umschwenken geringe Mengen harziger Massen abscheiden. Die abfiltrierte Flüssigkeit gibt beim Ansäuern dichte, gelbe Flocken von kristallisiertem Cyanacetopiperon.

Aus reinem Äther umkristallisiert erhält man blaßgrüne Nadeln vom Fp. 134,5°. Eine bessere Reinigung ist durch Fällen der conc. Benzollösung mit trockenem Petroläther möglich. Der Fp. liegt dann bei 135,5°.

Verbrennung:

4,66 mg Subst.: 10,845 mg CO_2 1,55 mg H_2O

$C_{10}H_7O_3N$

Ber.: C 63,47 H 3,73

Gef.: C 63,47 H 3,73.

Die Darstellung des Dinitrophenyl-hydrazons geschah in gleicher Weise wie oben beschrieben. Orangefarbene Nadeln vom Fp. 218°.

Kondensation von Methylendioxbenzol und Formylbernsteinsäureester zu γγ Dipiperonylbrenzweinsäure[1]).

Zu einer eiskalten Lösung von 2,4 g Methylendioxybenzol und 2 g Formylbernsteinsäureester in 8 ccm Eisessig wurde eine kalte Mischung von je 8 ccm Eisessig und conc. Schwefelsäure gegeben. Die Lösung wurde 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen; hernach wurde auf Eis gegossen und mit Chloroform ausgeschüttelt. Das Lösungsmittel wurde abdestelliert und im Vakuum auf 100° zur Entfernung von Essigsäure erhitzt. Der ölige Rückstand wurde mit 10 ccm methylalkoholischer Kalilauge (10%ige) 2 Stunden lang gekocht und darauf auf etwa 3 ccm eingeengt. Nach Zugabe von 10 ccm Wasser wurde nochmals $^1/_2$ Stunde gekocht. Durch anschließende Wasserdampfdestillation wurde nicht umgesetztes Methylendioxybenzol zurückgewonnen. Aus der wässerigen Lösung fielen

[1]) Die gleiche Kondensation wurde von R. Haworth mit etwas anderen Mengenverhältnissen ausgeführt, wie später im Journ. of Chem. Soc. Lond. 1936, I, 747 gefunden wurde. Die Ausbeute war ebenfalls unbefriedigend.

nach dem Ansäuern farblose Prismen vom Fp. 140° aus. Die Ausbeute betrug 0,28 g.

Piperonoylcyanessigester.

Aus 1,15 g Natrium in Drahtform und 5,6 g Cyanessigester in 30 ccm Äther wurde die Natriumverbindung dargestellt. Nach beendeter Wasserstoffentwicklung wurde nach und nach 9,2 g Säurechlorid zugegeben. Durch öfteres Umschwenken wurde für gleichmäßige Mischung gesorgt. Die breiige gelbe Masse wurde 3 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurden 50 ccm Äther zugegeben und unter Kühlung mit eiskalter 3%iger Schwefelsäure das Natriumsalz des gebildeten Esters vorsichtig zersetzt. Die bräunlich gefärbte ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen und anschließend mit 100 ccm gesättigter Kupferazetatlösung geschüttelt. Das abgeschiedene grüne Kupfersalz wurde scharf abgesaugt, mit Alkohol ausgewaschen und anschließend in 100 ccm absolutem Alkohol ausgekocht. Das getrocknete Salz wurde wieder in Äther suspendiert und mit eiskalter verdünnter Schwefelsäure zerlegt. Hierzu ist eine mehrmalige Erneuerung der Schwefelsäure notwendig. Die getrocknete und gewaschene Ätherlösung hinterließ beim Verdunsten eine weiße Kristallmasse, die aus Methylalkohol in seidig-glänzenden Nadeln vom Fp. 71° gewonnen wurde. Ausbeute: 5,0 g.

Die alkoholische Lösung des Cyanessigesters wird durch 1 Tropfen Eisenchloridlösung blutrot gefärbt. In verdünnter Natronlauge löst sich der Ester leicht und fällt beim Ansäuern in Flocken wieder aus. Wird die alkalische Lösung längere Zeit auf dem Wasserbad erhitzt, entweicht Ammoniak, das sich durch Bläuung von angefeuchtetem Lackmuspapier leicht nachweisen läßt; nach dem Ansäuern fällt darauf Piperonylsäure vom Fp. 229° aus.

Die Elementaranalyse für den Piperonoyl-Cyanessigester ergab die folgenden Werte:

4,476 mg Subst.: 9,800 mg CO_2 1,770 mg H_2O

$C_{13}H_{11}O_5N$

Ber.: C 59,75 H 4,24

Gef.: C 59,71 H 4,42.

Versuch zur Darstellung von 2,5-Dipiperonyl-furan-3,4-Dinitril.

Die Diperonyl-furan-dicarbonsäure (56) wurde in konzentriertem wässerigem Ammoniak gelöst und auf dem Wasserbad zur Trockene

verdampft. Es blieb das Ammoniumsalz der Säure in feinen Nadeln zurück. 1,5 g dieses vollkommen trockenen Salzes wurde mit 1,5 g Phosphorpentoxyd innig gemischt und 2 Stdn. auf 200° im Vakuum der Wasserstrahlpumpe erhitzt und anschließend $^1/_4$ Std. bei gleicher Temperatur und 0,5 mm Druck gehalten. Das anfangs weiße Gemisch hatte sich am Ende der Operation tief gelb gefärbt. Es wurde wiederholt mit Benzol ausgekocht. Das Benzol hinterließ beim Einengen gelbe Kristalle vom Z. P. 214°. Der Körper war stickstoffrei. Beim Umkristallisieren aus Eisessig wurde der Fp. von 277° erhalten. Ein Mischschmelzpunkt mit dem schon besprochenen Anhydrid (57) ergab keine Depression. Es hatte also neben der erwarteten Wasserabspaltung Ammoniakabspaltung aus dem Ammoniumsalz stattgefunden.

Kondensationsversuche des Cyanaceto-phenons zum *αα'*-Dibenzoylbernsteinsäure-dinitril.

Die ätherische Lösung des Cyanacetophenons reagierte nicht mit Natrium und Kalium. Daher wurde zur Kondensation zunächst das Natriumsalz aus wässeriger Lösung isoliert. Man erhält dieses aus der konzentrierten wässerigen Lösung durch Fällen mit conc. Natronlauge als hellgelbe Kristallschuppen. Die vollkommene Reinigung von überschüssiger Lauge bereitet Schwierigkeiten. Bequemer wird das Salz durch freiwilliges Verdunstenlassen der mit der berechneten Menge Natriumhydroxyd hergestellten wässerigen Lösung gewonnen. Die auskristallisierende hellgelbe Masse wird auf der Glassinterplatte gesammelt und mit Äther gründlich gewaschen.

8,3 g des so dargestellten Na-cyanacetophenon wurde fein gepulvert und in 75 ccm absolutem Äther auspendiert. Darauf wurde von einer Lösung, die 6,3 g Jod in 60 ccm Äther enthielt, portionsweise zugegeben. Anfangs tritt sofortige Aufhellung ein; nach Zugabe von 45 ccm Jodlösung ist selbst nach langem Schütteln eine Entfärbung nicht mehr festzustellen. Die ätherische Lösung wird mit Natriumthiosulfatlösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen und Abdestillieren erhält man das Cyanacetophenon vom Fp. 82° unverändert zurück.

Die gleiche Kondensation wurde in Chloroform mit Brom versucht. Es wurde neben dem regenerierten Ausgangsmaterial ein öliges Produkt erhalten, das sich nicht weiter verarbeiten ließ.

Petrolätherauszug des Rhizoms von Asarum europaeum.

1 kg feingepulverte Droge wurde in eine Filterpapierhülse ge-

bracht und in einen großen Glaszylinder eingeführt, auf dessem Boden ein Glasdreifuß stand. Die Droge wurde mit Petroläther durchtränkt und ca. 600 ccm Lösungsmittel im Überschuß zugegeben. Darauf wurde das Extraktionsmittel durch einen Wasserdampfstrom angeheizt und 12 Stunden heiß extrahiert. Es schieden sich grünliche Kristalle ab, die abgesaugt wurden und aus Methylalkohol, dem etwas Tierkohle zugesetzt war, umkristallisiert in Form rein weißer Nadeln erhalten wurden.

Ausbeute: 1,1 g. Fp. 210—235 °.

0,3 g wurden in 10 ccm Eisessig gelöst; nach dem Versetzen mit 6 ccm Wasser kristallisierten weiße Nadeln vom Fp. 204—213 ° aus. Eine weitere Reinigung ließ sich nicht erreichen. Die Elementaranalyse brachte folgendes Ergebnis:

4,531 mg Sbst.: 13,60 mg CO_2 4,430 mg H_2O 0,012 mg. Rest.

Nach Abzug des Restes von der Einwaage bleibt für die Summenformel C 15,7, H 25,2 O.

Molekulargewichtsbestimmung nach Rast:

Gef.: 0,352 mg Sbst.: in 4,360 mg Kampfer 10 ° = M 231.
Gef.: 0,374 mg Sbst.: in 6,521 mg Kampfer 9,5 ° = M 241.

Darstellung des α Naphthyl-urethans.

50 mg Substanz wurde im 10 ccm Kölbchen mit 10 Tropfen α-Naphthyl-isocyanat übergossen und 1 Stunde bei aufgesetztem Steigrohr mit Calciumchloridverschluß auf 100 ° erhitzt. Danach wurde die Mischung gut verschlossen 7 Tage stehen gelassen. Es hatte sich ein dicker, weißer Brei gebildet. Dieser wurde wiederholt mit Ligroin ausgekocht. Der unlösliche Anteil zeigte nach dem Sammeln und Trocknen den Fp. von 281 ° = Dinaphthylharnstoff. Aus dem Ligroin kristallisierten nach einiger Zeit weiße Büschel und Nädelchen des Urethans (30 mg). Nach dem Einengen des Ligroins schied sich ein weiterer Teil aus, der aber nicht so schön kristallisiert war. Die Verbindung schmilzt bei 173 ° (bloc). Die Elementaranalyse brachte folgende Werte:

4,712 mg Sbst.: 13,900 mg CO_2 3,490 mg H_2O.
6,604 mg Sbst.: 0,199 ccm N 25 ° 759 mm.
$C_{27}H_{33}O_2N$.

Ber.: C 80,35 H 8,24 N 3,47
Gef.: C 80,45 H 8,28 N 3,45.

Lebenslauf.

Am 11. Oktober 1910 wurde ich, Hermann Gerhard, als Sohn des Amtsrichters Karl Gerhard und seiner Ehefrau Grete, geb. Koch, zu Holzminden geboren.

Nach dem Besuch des Reform-Realgymnasiums zu Holzminden legte ich Ostern 1931 die Reifeprüfung ab. Nach zweijähriger Tätigkeit als Apothekerpraktikant in der dortigen Apotheke bestand ich im Frühjahr 1933 in Braunschweig das pharmazeutische Vorexamen. Mein Assistentenjahr verbrachte ich in der Ratsapotheke zu Wernigerode/Harz. Im S. S. 1934 belegte ich an der Universität Freiburg, im W. S. 1934/35 an der Universität Göttingen Pharmazie. Vom S. S. 1935 an war ich an der Universität Würzburg eingeschrieben; im Frühjahr 1936 bestand ich dort das pharmazeutische Staatsexamen. Nach der Absolvierung des sozialen Berufshalbjahres in den Apotheken zu Tribsees (Pommern), Gemünden (Hessen) und Polle (a. d. Weser) setzte ich zwecks späterer Promotion im W. S. 1936/37 das Studium an der Universität Würzburg fort. Seit 1. November 1936 bin ich am Pharmazeutischen Institut als Assistent angestellt.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom WS. 1936/37 bis zum SS. 1938 am Institut für pharmazeutische und angewandte Chemie der Universität Würzburg ausgeführt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, auch an dieser Stelle meinem hoch verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. F. von Bruchhausen, für die vielen Anregungen und die jederzeit gern gewährte Unterstützung meinen verbindlichen Dank auszusprechen.